

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SARS-CoV-2 EŞİK DÖNGÜSÜ DEĞERİNİN HASTALIĞIN
PROGNOZU VE MORTALİTESİYLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Deniz GAZİOĞLU KOYUNOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan Selçuk ÖZGER

ANKARA
EKİM 2022

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SARS-CoV-2 EŞİK DÖNGÜSÜ DEĞERİNİN HASTALIĞIN
PROGNOZU VE MORTALİTESİYLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Deniz GAZİOĞLU KOYUNOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan Selçuk ÖZGER

ANKARA
EKİM 2022

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	DENİZ GAZİOĞLU KOYUNOĞLU
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 8
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: SARS- COV-2 RT-PZR EŞİK DÖNGÜSÜ DEĞERİNİN HASTALIĞIN
PROGNOZ VCE MORTALİTEYLE OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI: Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na teslim edilen tezi, tez jüri üyeleri tarafından incelenmiş ve oy birliği ile uzmanlık tezi olabileceğine karar verilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

--

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca ve başım her sıkıştığında bana destek olan, yardımını esirgemeyen kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Hasan Selçuk ÖZGER'e,

Asistanlık eğitim sürecimde çok emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Murat DİZBAY, Prof. Dr. Esin ŞENOL, Prof. Dr. Özlem Güzel TUNÇCAN, Dr. Öğr. Üyesi Pınar Aysert YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Yeşim YILDIZ, ve Öğr. Gör. Dr. Özge ÖZGEN TOP'a, emekli olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Kenan HIZEL, Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ ve Prof. Dr. Fatma ULUTAN'a,

Başta eş kıdemlilerim Fidan Sultanova, Kübra Erbay ve Nazlı Elif Kuşcu olmak üzere seferi beraberce tamamladığımız sevgili asistan arkadaşlarım ve Nearbaş'a, Enfeksiyon Hastalıkları ailesindeki tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Meslek hayatımda yaptığım bu şerit değişikliğinin her anında beni destekleyen, yol gösteren, koruyan ve kollayan sevgili anneme, babama, kardeşim Merih'e ve eşim Serkan'a sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Deniz GAZİOĞLU KOYUNOĞLU

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Koronavirüsler	3
2.2 Epidemiyoloji	5
2.3 Bulaşma.....	6
2.4.Patogenez	7
2.5 Klinik Bulgular ve Sınıflandırma	10
2.6 Laboratuvar bulguları	11
2.7 Radyolojik Bulgular	12
2.8 Tanı.....	14
2.8.1 Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu	15
2.9 Prognoz ve Mortalite	27

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Çalışma Dizaynı	29
3.2 Çalışma Populasyonu.....	29
3.3 Tanımlar	30
3.3.1. Genel Tanımlar	30
3.3.2. Covid-19 Klinik Tanımları	31
3.4 Çalışma Verilerinin Toplanması	32
3.4.1.RT-PZR test prosedürü	33
3.5 İstatistiksel Analiz	34
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA	44
6. SONUÇ.....	51
7.KAYNAKÇA.....	52
8.ÖZET	66
9.ABSTRACT.....	68
10.ÖZGEÇMİŞ	70
11. EKLER	72

KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALT	Alanin aminotransferaz
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	Aspartat aminotransferaz
BCO	Buzlu Cam Görünümü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBC	Tam Kan Sayımı
CK	Kreatinin fosfokinaz
CoV	Corona virüs
CRP	C-Reaktif Protein
Ct	Cycle treshold
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı Heparin
DMV	Double membrane vesicle (çift membran vezikül)
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	Dinükleotit trifosfat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ED	Eşik döngüsü
FiO2	Fraction of inspired oxygen
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HE	Hemaglutinin esteraz
HT	Hipertansiyon
IFN	Interferon
IL-10	Interlökin-10
IL-2	Interlökin-2
IL-6	Interlökin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı

KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MERS	Middle East Respiratory Syndrome (Orta Doğu Solunum Sendromu)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	massenger Ribonükleik asit
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NLR	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSP	Non-structural protein (yapısal olmayan protein)
OR	Odds ratio
ORF	Open Reading Frame (açık okuma bölgesi)
PTE	Pulmoner tromboemboli
RBC	Kırmızı kan hücresi
RdRp	RNA bağımlı RNA polimeraz
RNA	Ribonukleik asit
RRT	Renal replasman tedavisi
RTC	Replikasyon transkripsiyon kompleksi
RT-PZR	Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SpO2	Periferik Oksijen Saturasyonu
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVO	Serebrovasküler olay
TMPRSS2	Transmembran proteaz serin 2
tRNA	taşıyıcı Ribonükleik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsanda hastalık yapan koronaviruslar	3
Şekil 2. Virion yapısı.....	5
Şekil 3. Coronavirus yaşam döngüsü	9
Şekil 4. Covid-19 pnömonisine ait direkt grafi görünümü.....	13
Şekil 5. Covid-19 pnömonisine ait tomografi görünümü	14
Şekil 6. Reverz transkripsiyon şematik görünümü.	16
Şekil 7. RT-PZR işlem şeması.....	17
Şekil 8. SYBR Green I boya şeması	18
Şekil 9. Taqman probu şeması	19
Şekil 10. RT-PZR tekrar şeması	20
Şekil 11. PZR fazları, eşik çizgisi ve eşik döngüsü değeri.....	21
Şekil 12. RT-PZR analiz süreci	24
Şekil 13. Örnek türleri, nakil ve saklama koşulları.	25
Şekil 14. RT-PZR ile SARS-CoV-2 genomunda en yaygın hedeflenen bölgeler .	26
Şekil 15. Çalışma akış şeması.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 hastalarında yüksek ve düşük viral yükü olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 2. COVID-19 hastalarında yüksek ve düşük viral yükü olan hastaların prognoz açısından karşılaştırılması	39
Tablo 3. COVID-19 Hastalarında komplikasyon gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4. COVID-19 Hastalarında mortalite gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi.....	42

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı Aralık ayı sonunda Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıkmıştır. Hastalık hızla yayılarak 30 gün içinde Çin'de bir epidemiye, 6 ay gibi kısa bir sürede de pandemiye neden olmuştur.(1, 2)Dünya sağlık örgütü (DSÖ) Ocak 2020'de durumu bir halk sağlığı acili olarak kabul etmiş ve 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiştir.(3) SARS-CoV-2 virusu 30 Eylül 2022 tarihi itibariyle dünyada 614.385.693 kişinin hastalanmasına ve 6.522.600 kişinin de ölümüne neden olmuştur.(4)

Dünya genelinde vaka sayının hızlı artışı karşısında sağlık sisteminin aşırı yüklenme nedeniyle yetersiz kalması, sağlık kaynaklarının etkin kullanımını önemli hale getirmiştir. Bu nedenle, Covid-19 ilişkili prognoz ve mortalitenin öngörülebilmesi pandemi seyri sırasındaki önemli sorunlar arasında yer almıştır. Ağır klinik seyir olasılığı nedeniyle hastanede takip edilmesi gereken hastaların doğru tespiti ve bu hastaların belirlenmesinde kullanılacak risk faktörlerinin tanımlanması pandeminin başlangıcı ve pik dönemlerinde önem taşımaktadır. Ağır seyirli Covid-19 hastalığı için tanımlanmış olan risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, malignite, başvuru anındaki ateş ve nefes darlığı gibi semptomlar yer almaktadır. (5-13) Bunun yanında C-reaktif protein(CRP), D-dimer, lenfosit sayısı, ferritin, nötrofil/lenfosit oranı gibi bazı laboratuvar parametrelerinin de hastalık prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (1, 11, 14-

21) Hastalarda tespit edilen viral yük miktarının hastalığın prognozunu ve mortalitesini tahmin etmekte hızlı bir parametre olarak kullanılmanın olası etkisi farklı klinik çalışmalarla değerlendirilmiştir. (22-25)

Bu çalışmada SARS-CoV-2 viral yükü ve viral yükün göstergesi kabul edilen RT-PZR eşik döngüsü değeri (ED, Ct cycle threshold) ile Covid-19 ilişkili komplikasyonlar ve mortalite gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koronavirüsler

Koronavirüsler tek sarmal, pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsü ailesidir. Nirovirales takımının Coronavirineae alt takımının Coronaviridea ailesine yer almaktadırlar. Bir alt ailesi olan Orthocoronaviridea içinde 4 ayrı cins bulunmaktadır: *Alfa*, *Beta*, *Gama* ve *Delta* koronavirüsler. Sadece alfa ve beta koronavirüsler insanlar dahil memeli türlerinde hastalık yapmaktadır.(26, 27)

Şu ana kadar insanlarda hastalık yapan 7 ayrı Koronavirüs tipi saptanmıştır.

Virüs	Cins	Konak	Semptom
İnsan CoV-229E	Alfakoronavirus	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV-NL63	Alfakoronavirus	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV-HKU1	Betakoronavirus	İnsan	Pnömoni
İnsan CoV-OC43	Betakoronavirus	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
SARS-CoV	Betakoronavirus	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
MERS-CoV	Betakoronavirus	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
SARS-CoV-2 veya 2019-nCoV	Betakoronavirus	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu

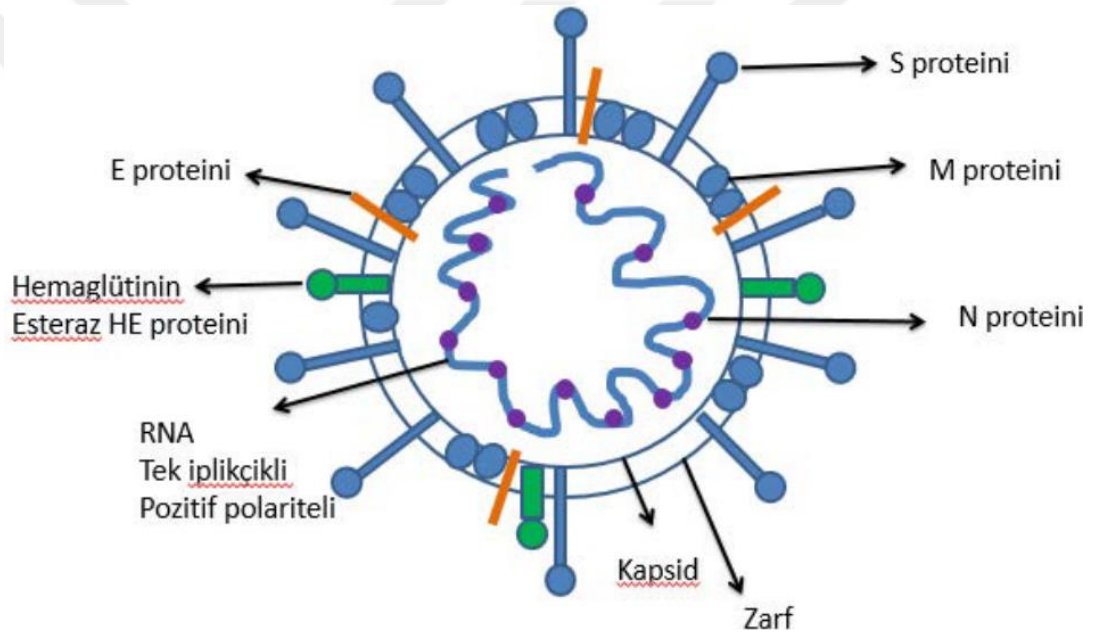
Şekil 1. İnsanda hastalık yapan koronavirüsler (Kaynak 15'ten alıntılanmıştır) (15)

Koronavirüslerin doğal konağı yarasalardır ve çoğu insan koronavirüslerinin rezervuarının da yarasa olduğu kabul edilmektedir. Çin'de toplanan yarasa ilişkili koronavirüslerin (SARS-CoV; RaTG13) genomik dizileri ile SARS-CoV-2 genom dizisi arasında %96,2 oranında benzerlik saptanmıştır. (15) SARS-CoV-2, 80-120 nm virion çapına ve yaklaşık 30 kilobaz RNA

genomuna sahiptir. (28) 5'ucunda genomun üçte ikisini kaplayan 2 adet açık okuma bölgesi (ORF open reading frame ORF1a ve ORF1b) mevcuttur. Hücre içinde genomik RNA'sını çoğaltarak tam uzunlukta kopyalar yapmaktadır. ORF 1a ve 1b, yaklaşık 16 adet yapısal olmayan protein kodlamaktadır. 15 protein, genomun stabilizasyonunu sağlayan enzimleri içeren viral replikasyon ve transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturmaktadır. Yapısal ve yardımcı proteinleri kodlayan ORF'ler ise, subgenomik mRNA oluşturmak üzere kalan üçte birlik 3'ucundan kopyalanmaktadır.(29) Bu üçte birlik kısım, mRNA dizisinin tamamlayıcı zinciri olan antisens RNA'ya kopyalanır. Antisens RNA zarf protein, spike protein, membran proteini gibi subgenomik proteinler kodlayabilmektedir. Bu yardımcı proteinler virüse özgüdür ve oldukça değişken kümelerdir. Virüsün patojenitesini belirleyip konak yanıtını yönlendirdikleri ettikleri düşünülmektedir.(27)

Virus genomu ana yapısal proteinleri, yapısal olmayan proteinleri ve aksesuar proteinleri kodlamaktadır. Viruse karakteristik taç (corona) şeklini veren glikolize olan S (spike) proteini, 2 alt birimden oluşmaktadır. S1 alt birimi reseptör bağlama fonksiyonuyla, S2 alt birimi ise viral füzyonla ilişkilidir. Konakçının nötralizan antikorları tarafından hedef alınır. Sitotoksik T hücreler tarafından hedef alınan reseptörler içerir. (29, 30) E (envelope-zarf) proteininin iyon kanallarının oluşumunda, tomurcuklanmada ve virüs salınımında görevli olduğu düşünülmektedir. (29, 30) M (membran-matriks) proteini, E proteini ile etkileşerek zarfın şeklinin oluşmasından sorumlu olan yapısal proteindir. Hücre içindeki viral proteinleri bir araya getirerek viral partikülün oluşmasına aracılık

etmekte ve konak hücrenin virüse duyarlı hale gelmesini sağlamaktadır. (29, 30) N (nükleokapsid) proteini viral genoma bağlanma ve RNA'nın konformasyonundan sorumludur. (29, 30) Hemaglutinin Esteraz proteini (HE) zarfın üzerinde yer alan beta koronavirüsle spesifik bir proteindir. Siyalik asit içeren reseptörlere bağlanmayı sağlamaktadır.(15, 31)



Şekil 2. Virion yapısı Kaynak (15)ten alıntılanmıştır.

2.2 Epidemiyoloji

Covid-19 salgını 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan bölgesinde başlamıştır. Önce ülke içerisinde ardından dünyada hızla artan pnömoni ve buna bağlı ölümler görülmüştür.(7,11) Vakalar %80 oranda hafif-orta seyirli, %13.8 oranda ağır ve %4.7 oranında kritik olarak değerlendirilmektedir. Bildirilen tüm

vakalarda ölüm oranı ise yaklaşık %2.3 olmaktadır. (2,31) Ekim 2022 itibariyle ülkemizde kanıtlı vaka sayısı 16.873.793 ve ölüm sayısı 101.139 olarak bildirilmiştir.(4)

2.3 Bulaşma

Covid-19 hastalığı en sık solunum yoluyla insandan insana bulaşmaktadır. Yakın mesafeden (2metreden yakın) konuşma, öksürük, hapşıрма ile damlacıklar aracılığıyla yayılmaktadır. (32)SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin semptom geliştirme süresinin 14 güne kadar uzayabildiği gösterilmiştir. İnkübasyon süresi ortalama süre 3-10 gündür. Aseptomatik hastaların da bulaştırıcı olduğu gösterilmiştir.(33, 34) Semptomatik olan ve olmayan valardan da bulaşması nedeniyle SARS-CoV ve MERS-CoV'a göre vaka hızı yüksektir.(29, 35, 36) Bulaş ile ilgili önemli diğer bir parametre de bazal çoğalma sayısıdır. R_0 olarak ifadelenen bu değer, enfekte bir kişi nedeniyle hastalığa yakalanacak olan önceden enfekte olmamış veya aşısız kişi sayısıdır. Bir hastalığın R_0 değerine göre yayılması ya da azalması için 3 olasılık vardır:

$R_0 < 1$ ise hastalık giderek azalır

$R_0 = 1$ ise hastalık devam eder ama salgın yapmaz

$R_0 > 1$ ise hastalık katlanarak büyür ve salgına neden olur.(37)

Pandeminin başlangıç döneminde yapılan çalışmalarda bulaştırıcılık katsayısı (R_0) 2.2 olarak bulunmuştur. (35) Alfa (B 1.1.1.7) ve Delta (B.1.617.2) varyantlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, delta varyantının 4.7 günde ve alfa

varyantının 5.5 günde yayıldığı gösterilmiştir. (38) 2021 yılı sonu itibariyle baskın varyant olan Omicron (B.1.1.529) ise kısa çoğalma süresi ve immun sistemden kolay kaçması nedeniyle önceki varyantlara kıyasla 3-6 kat daha fazla enfeksiyöz kabul edilmektedir.(39, 40) Varyantların bulaştırıcılık katsayıları araştırılmış, R0 değerleri Alfa için 2.2-6.1, Delta için 5.0-8.0 ve Omicron için 8.2-10 arasında bulunmuştur.(41-43)

Bulaştırıcılık ve viral yük ilişkisini değerlendiren çalışmalarda viral yükün yüksek olmasının bulaştırıldığı artırdığı gösterilmiştir.(44, 45) 29 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede ED değeri düşük (yüksek viral yük) ve test yapılmasına kadar geçen semptom süresinin kısa olmasının bulaştırıcılık riskini artırdığı gösterilmiştir. (46) Yüksek bir ED değeri (düşük viral yük) değeri, düşük konsantrasyonda viral genetik materyali gösterdiği için bulaş riskinin daha az olduğuna işaret edebilmektedir.(47)

Solunum yolu örneklerinde ortalama viral RNA saptanma süresi 18 gündür. Atılımın 92 güne kadar uzayabileceği gösterilmiştir.(48) Özellikle yaşlı ve immunsuprese hastalarda viral atılımın aylarca sürdüğü bildirilmektedir.(49) Viral kültür çalışmaları ile canlı virüsün semptom başlangıcından itibaren 8. güne kadar saptanabildiği gösterilmiştir. (49-53) Semptom süresi 8 günden uzun olan hastaların bulaştırıcı olmayabileceği belirtilmektedir.(54)

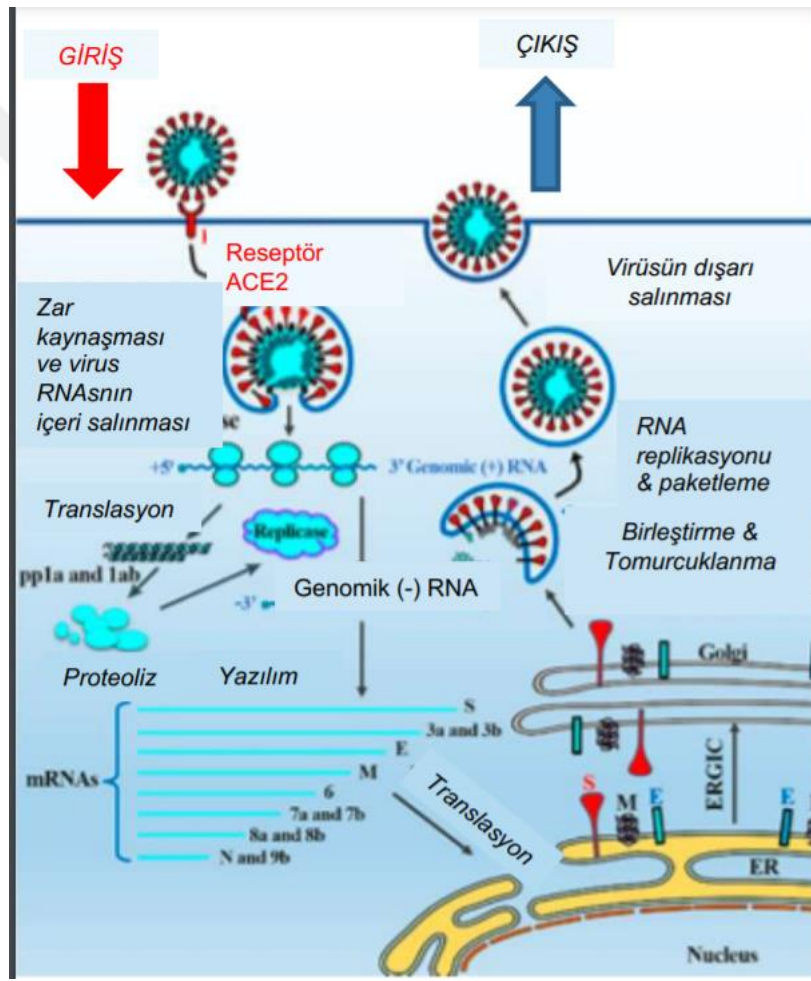
2.4.Patogenez

SARS-Cov-2 yaşam döngüsü, 4 ana adımdan oluşmaktadır.

Konak hücreye girişte en önemli belirleyici 2 alt birimden oluşan S proteinidir. S1 kısmı reseptöre bağlanmayı sağlarken, S2 kısmı da konakçı hücre ve virus zarlarının füzyonunu sağlamaktadır. Virus konak hücreye 2 yol ile girebilmektedir. Daha yavaş fakat daha sık kullandığı yolu S proteini üzerindeki reseptör bağlayan protein aracılığıyla anjiotensin dönüştürücü enzim-2' ye (ACE2) bağlanmaktadır. Diğer yolda ise Klatrin bağımlı/bağımsız endositozla konak hücreye girmektedir. Girişin tamamlanması ve virüsün aktivasyonu için konağın Transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS-2) proteaz enzimi kullanılmaktadır.(55) TMPRSS2 enzimi; Spike proteinini, virus ve konak hücre zarının füzyonunu sağlayan bölgeler açıkta kalacak şekilde kesmektedir. S2 alt birimine yapılan bu kesi sonrası açıkta kalan hidrofobik aminoasitler, konak hücre zarına hızla bağlanmaktadır.

Viral genomik mRNA, konakçı hücrenin sitoplazmasına girince konak hücrenin mRNA translasyonunu hızlıca baskılayarak kendi mRNA translasyonu için avantaj kazanmaktadır. Sitoplazmaya giren mRNA, iki büyük poliprotein (pp1a ve pp1ab) molekülüne çevrilir. Proteaz enzimleri aracılığı ile bu poliproteinler, replikasyon ve transkripsiyon sürecinde yer alan yapısal olmayan proteinlere dönüştürülmektedir. Üretilen bu proteinler, nükleokapsid ve viral yapıya monte edilmektedir. Virus, konağın endoplazmik retikulumunu çift membran vezikül olarak isimlendirilen formlara dönüştürmektedir. Bu korunaklı bölgede daha fazla viral RNA oluşturulmaktadır. Bu moleküler yapılar, Golgi aparatında sentezlenen zarf glikoproteinleri, nükleokapsid proteinleri ve genomik RNA ile birleşerek nükleokapsidi meydana getirmektedir. Konağın Furin isimli

enzimi aracılığıyla Spike proteini, S1 ve S2 alt birimlerinin bağlantı noktasındaki 5 aminoasitlik özel kısmından kesilerek yeni bir hücreyi enfekte edecek forma çevrilmektedir. Replike olan bu yeni virüsler ,ekzositoz veya plazma zarı ile kaynaşarak hücre dışına salınmaktadır.(21-25)



Şekil 3. Coronavirus yaşam döngüsü Kaynak (56)den alıntılanmıştır.

2.5 Klinik Bulgular ve Sınıflandırma

Covid-19 hastalarının virüsle temastan ortalama 4-5 gün sonra (2-14 gün) semptomatik olduğu görülmektedir.(57) Hastalarda ateş, nefes darlığı, öksürük, kas ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, ciltte döküntü, tat ve duyu bozuklukları bildirilmiştir. (58, 59) En sık görülen semptomlar öksürük, ateş, miyalji ve baş ağrısı olmuştur.(60)

Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 hastalarını klinik semptom ve bulgularına göre 4 grupta sınıflandırmıştır. (61, 62)

1.Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik gibi semptomlar vardır. Fakat nefes darlığı ve solunum sıkıntısı yoktur. Akciğer radyolojisi normaldir

2. Orta derecede hastalık: Solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular vardır. Hastanın oksijen saturasyonu % 94 veya üzerindedir.

3.Ağır hastalık: Solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde olması, oksijen saturasyonunun %94'ten düşük olması, PaO₂/FiO₂ değerinin 300 mmHg'nın altında olması veya akciğerlerdeki infiltrasyonun %50'den fazla yayılması durumudur.

4.Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olması durumudur.

Hastalık üç temel fazdan oluşabilmektedir. İlk faz olan viral replikasyon fazında immun sistem çoğunlukla hastalığı sınırlamaktadır. İkinci fazda ise

akciğer tutulumuna bağlı hipoksemi gelişebilmektedir. Üçüncü fazda sitokin fırtınası, yaygın akciğer inflamasyonuna bağlı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok, multiorgan yetmezliği gibi ağır klinik tablolar gelişebilmektedir. (6, 66, 67) ARDS'nin hastaların %20-41'inde gelişebileceği belirtilmektedir.(63, 64)

2.6 Laboratuvar bulguları

Covid-19 hastalığının seyrinde çeşitli laboratuvar parametreleri akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) , dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve çoklu organ yetmezliğine gidişin belirlemesinde kullanılmaktadır. (11, 14, 16, 18, 19, 21, 65) Bu laboratuvar parametreleri içinde C reaktif protein (CRP), bazı sitokinler, ferritin, prokalsitonin, lökosit ve trombosit sayıları, Aspartat aminotransferaz (AST),Alanin aminotransferaz (ALT),Laktat dehidrogenaz (LDH), Kreatinin fosfokinaz (CK), D-dimer ve kardiyak enzimler ön plana çıkmaktadır.

- 1) **CRP:** Enfeksiyon, doku hasarı gibi inflamasyon durumlarında artan karaciğer kökenli bir proteindir. COVID-19 hastalarının çoğunda yüksek bulunmuş ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. (11, 16, 19)
- 2) **Sitokinler:** Kritik COVID-19 hastalarında bazı sitokin düzeyleri (IL-6, IL-2, IL-10 ve IFN) yüksek bulunmuştur ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. (59, 65)

- 3) **Ferritin:** Makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucunda artar. Hastalık ilişkili sitokin salınım sendromunda artış gösterdiği ve hastalık prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (16, 66)
- 4) **Prokalsitonin:** Covid-19 hastalarında prokalsitonin düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Artışın progresif olmasının kötü prognoz ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir.(16)
- 5) **Trombosit düzeyi:** Mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur.(21)
- 6) **Lökosit sayısı:** Yapılan çalışmalarda ciddi hastalık bulguları olanlarda hafif düzeyde lökositöz gözlenmişken mortalite ile seyreden hastalarda anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Lökopeni/lenfopeninin prognoz ile ilişki olduğu gösterilmiştir.(67) Özellikle lenfosit sayısının <1000 μ L olması ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir.
- 7) **Koagülasyon parametreleri:** Covid-19 hastalığı pıhtılaşma bozukluklarına eğilim geliştirir.Özellikle yoğun bakım hastalarında d-dimer düzeyleri diğer gruplara göre **yüksek bulunmuş ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.**(67)
- 8) **Kardiyak enzimler:** Covid-19 hastalarında kardiyak enzimler özellikle Troponin-I, miyokard hasarıyla ilişkili bulunmuştur.(59)

2.7 Radyolojik Bulgular

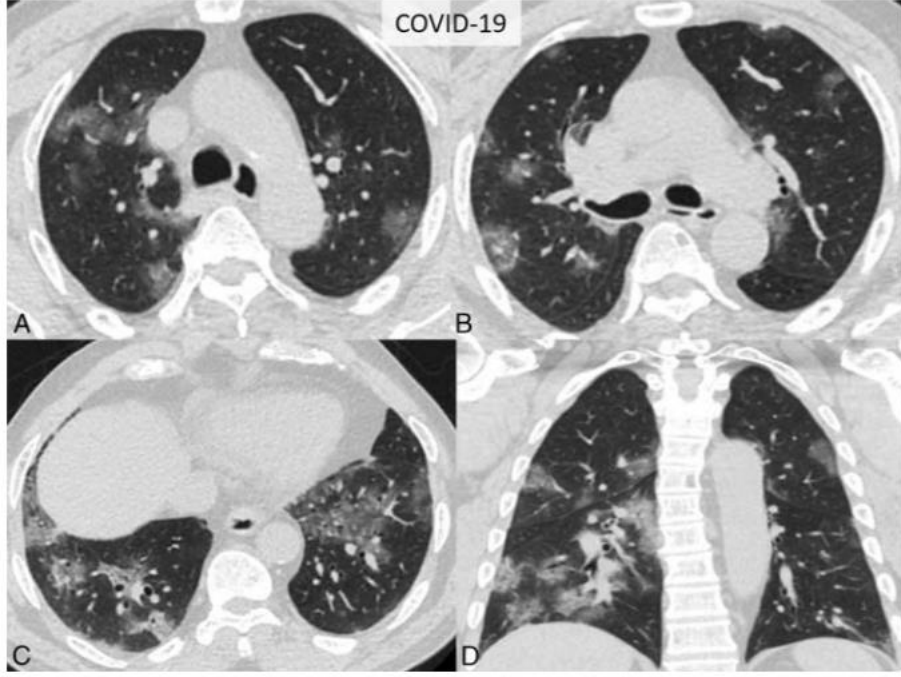
Covid-19 tanısında sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografidir (BT). Akciğer grafisi hastalığın başlangıcında

ve hafif olgularda duyarlı değildir. Bulgular semptom başlangıcından sonraki 10-12.günlerde belirgin olmaktadır. Sıklıkla iki taraflı, periferik ve alt zon ağırlıklı dağılım gösteren konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri (BCO) saptanabilmektedir. Plevral effüzyon nadir görülür.



Şekil 4. Covid-19 pnömonisine ait direkt grafi görünümü Kaynak (68)den alıntılanmıştır

Bilgisayarlı tomografinin tanısallık değeri hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Erken evre, semptom sonrası ilk 4 gün olarak tanımlanmaktadır. Lezyonlar esas olarak alt loblarda, tek ya da iki taraflı, küçük, subplevral BCO şeklindedir.(68-70) Progresif evre olan 5-8. günler arasında lezyonlar hızla ilerler, bilateral ve multilober dağılan BColar görülebilmektedir (68-70) Pik evresi olan 9-13.günler arası konsolidasyonlar belirginleşerek parankimal bantlar gelişebilmektedir.(68-70) İkinci haftadan sonra absorpsiyon evresi başlamaktadır. Konsolidasyonlar gerilemekte, rezidü BColar görülmekte ve kaldırım taşı görünümü kaybolmaktadır. (68-70)



Şekil 5. Covid-19 pnömonisine ait tomografi görünümü Kaynak (70)dan alıntılanmıştır.

2.8 Tanı

Covid-19 enfeksiyonunun altın standart tanı yöntemi, SARS-CoV-2 RNA'sının gerçek zamanlı Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesidir. PZR tekniği 1985 yılında ABD'de Henry A. Erlich, Kary Mullis ve Randall K. Saiki isimli araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. İn vitro koşullarda DNA dizilerinin çoğaltılması esasına dayanmaktadır.(71) Tetkikte amaç, hedef dizinin mutlak miktarını ölçmektir. Pandemi sırasında hızlı ve güvenilir bir teknik olarak kullanılmaktadır.(72) RT-PZR testi klinik ve laboratuvar/radyolojik bulguları sonucunda COVID-19 şüpheli olguların ancak %30-60'ında pozitif saptanabilmektedir.(15) Düşük duyarlılığı, düşük stabilitesi

ve uzun işlem süresi testin dezavantajlarından. Ancak uygun kontroller ve iyi tasarlanmış bir yöntem ile gerçekleştirilen gerçek zamanlı PZR gen ekspresyonunu ölçmenin en hassas, verimli, hızlı ve tekrarlanabilir yöntemlerindendir. (71, 72)

2.8.1 Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Bir PZR reaksiyonunda “Gerçek zamanlı” olarak DNA ürününün birikiminin görüntülediği tekniktir. Real time PZR, klasik PZR ile aynı temel prensiplere sahiptir. Az sayıda genle yapılacak çalışmalar için çok uygundur. Amplifikasyon için gerekli primer çiftinin tasarlanabilmesi için hedef genin nükleotid dizisi bilinmelidir. Teknik olarak 3 aşama halinde ilerlemektedir.(73, 74)

I. DNA zincirinin açılması (Denaturasyon): Kalıp DNA 92-95Cde bir-iki dakika tutularak çift sarmal iplikçikler birbirinden ayrılır.

II. Primerlerin açılan DNA zincirlerine yapışması (Annealing): Reaksiyon sıcaklığı, 37-65C’ye (çoğu zaman 55C) düşürülerek oligonükleotid primerlerinin açılan DNA zincirlerinde kendi baz dizilerine karşılık gelen bölgeye yapışması işlemidir. Üretimi hedeflenen bazın uzunluğuna bağlı olarak 30-60 saniyede gerçekleşmektedir.

III.Primer uzaması (Extention): DNA zincirleri üzerine yapışan primerlerin DNA polimeraz enzimi (Taq DNA polimeraz) aracılığıyla uzatılmasıdır. Enzim 72 °C sıcaklıkta daha iyi çalıştığı için genel olarak tüm çoğaltma işlemleri bu sıcaklıkta yapılmaktadır.

Bu üç basamak bir PZR devrini temsil etmektedir. Bir devirde hedef materyal 2 katına çıkmaktadır. Genel olarak 25-40 defa tekrar edilerek başlangıçtaki DNA dizisinden milyonlarca yeni DNA parçacığı çoğaltılmaktadır. Çoğaltılması hedeflenen RNA ise (mesajcı RNA, transfer RNA, viral RNA veya viroid RNA'sı) önce ters transkriptaz enzimi ile tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) çevrilmektedir. Böylece inceleme daha kolay ve ayrıntılı yapılabilir. mRNA sekansları cDNA formunda klonlanabilmekte ve bir hücrede eksprese edilen tüm genleri içeren cDNA arşivleri oluşturulabilmektedir.(75) Bir RT reaksiyonu için yaklaşık 1-2 µg RNA kullanılmaktadır.



Reverz transkripsiyon

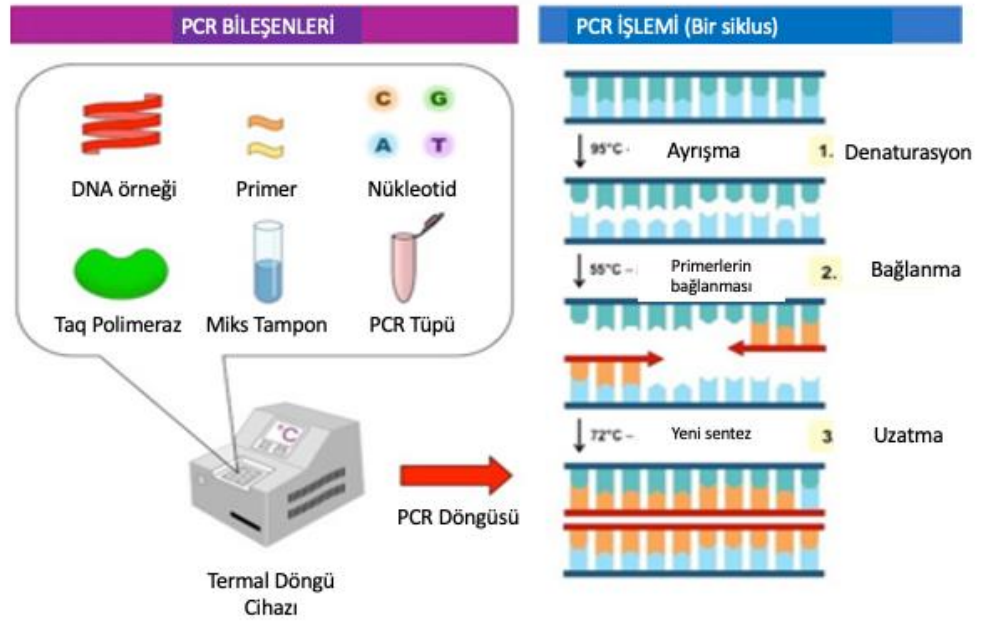
Şekil 6. Reverz transkripsiyon şematik görünümü Kaynak (76)den alıntılanmıştır.

PZR işlemi tek ya da iki basamaklı olabilmektedir.

I.Tek basamaklı RT-PZR: İlk sarmal cDNA sentezi ve gerçek zamanlı PZR reaksiyonları aynı tüpte gerçekleştirildiğinden işlem kolaylaşmakta ve kontaminasyon engellenmektedir. Gene özgü primerler kullanılmaktadır. Çoklu

ya da rastgele primer kullanımı, özgül olmayan ürünlerin oluşumuna ve hedef ürün miktarında azalmaya yol açmaktadır. Tek aşamalı RT- PZR işleminin bileşenleri, DNA polimeraz, Revers transkriptaz, dinükleotid trifosfatlar(Dntp), Magnezyum ,kalıp DNA ve primerlerdir.

II. İki basamaklı RT-PZR: Revers transkriptaz enzimi ile tüm RNA'nın cDNA'ya revers transkripsiyonu ile başlar. İlk sarmal cDNA sentezi rastgele, çoklu ya da gene özgü primerlerle gerçekleştirilebilir. Ardından, cDNA'nın yaklaşık %10' luk kısmı RT-PZR için ayrı bir tüpe alınmaktadır. İşlem daha uzun ve kontaminasyon riski nispeten daha yüksektir.

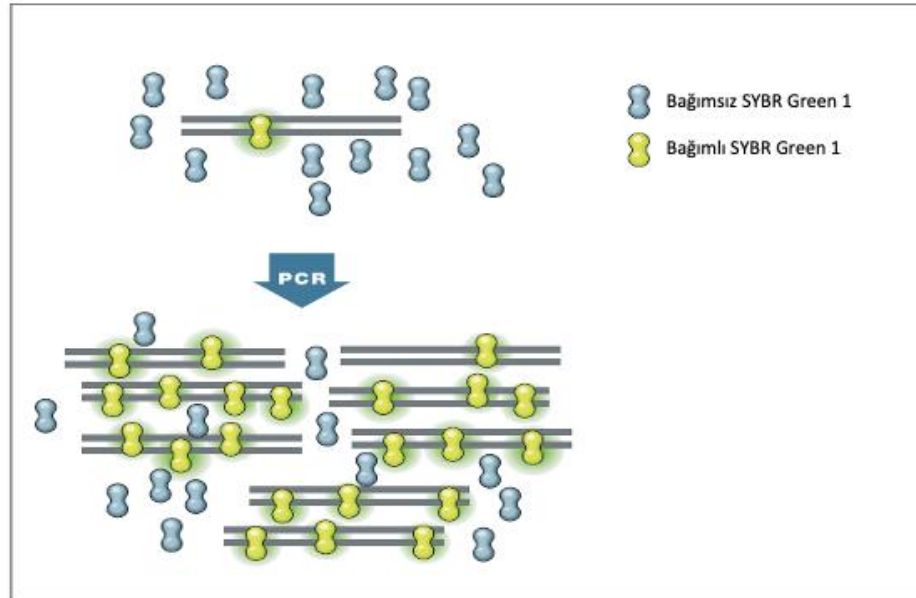


Şekil 7. RT-PZR işlem şeması Kaynak (77)ten alıntılanmıştır.

Gerçek zamanlı RT-PZR'da genetik materyalin test esnasında izlenmesi için floresan haberciler (boya veya prob) kullanılmaktadır. Hedef ürünün miktarı,

reaksiyon boyunca ürünle orantılı şekilde artan bu floresan boya/probların verdiği sinyalin izlenmesiyle anlaşılmaktadır. Amplifikasyonun devir sayısı DNA molekül miktarının belirlenmesi açısından gereklidir. En sık SYBR Green I boyası ve Taqman probu kullanılmaktadır.

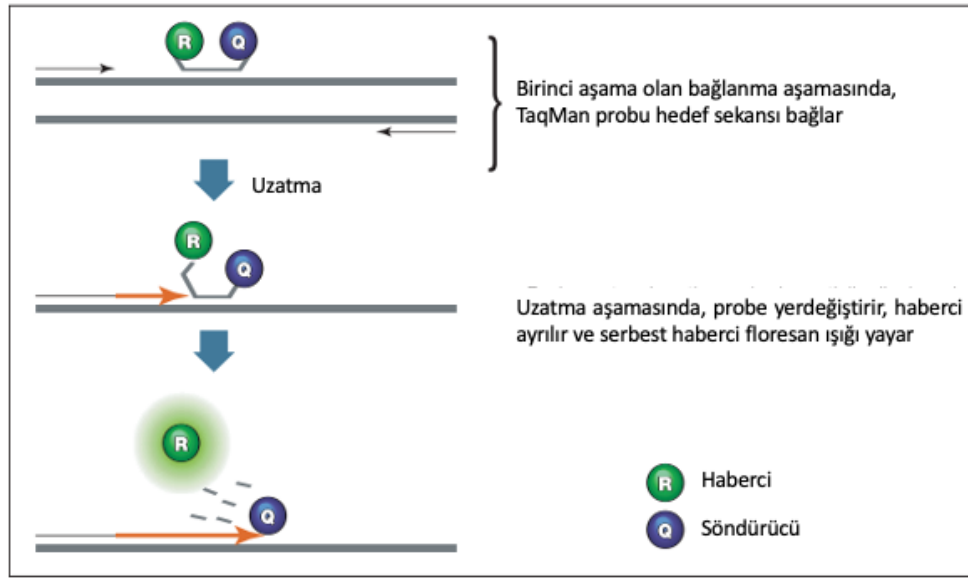
SYBR Green I Boyası: 497 nm dalga boyunda yükseltgenip 520 nm dalga boyunda indirgenen bir boyadır. Sadece çift sarmal DNA'ya bağlandığında ışıma yapmaktadır. Ortamdaki her hangi bir çift sarmal DNA'ya bağlanabilir. Bu nedenle primerler dikkatli tasarlanmalıdır. Çift sarmal DNA'nın küçük oluşuna bağlanabilmekte ve 30 amplifikasyon döngüsünden sonra aktivitesinin % 6'sını kaybetmektedir.



Şekil 8. SYBR Green I boya şeması Kaynak(78)ten alıntılanmıştır

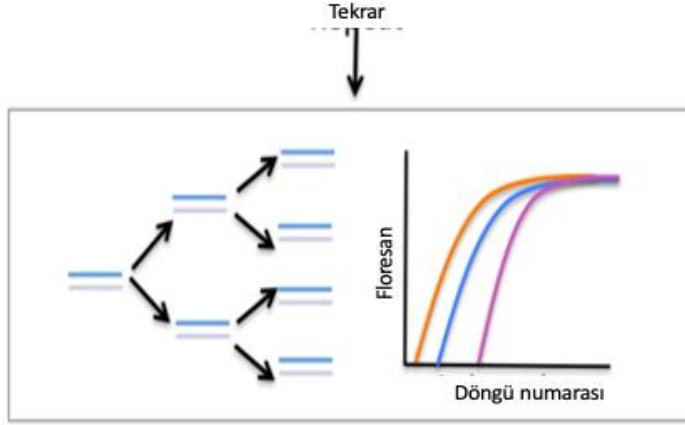
Taqman Probu: Tek zincirli gene özgü ve tamamlayıcı nükleik asit probudur. 5' ucunda haberci molekül (Fluorophore 6 - karboksifloresin, 6-FAM)

ve 3' ucunda söndürücü molekül (6- karboksitetrametilrodamin=TAMRA) taşımaktadır. Her ikisi de proba bağlıken, söndürücü molekül haberci tarafından yayılan ışığı emmektedir. PZR'ın uzama fazında, polimeraz enzimi ekzonukleaz aktivitesi ile probu parçalar. Haberci serbest kalır ve yaydığı ışığa tespit edilebilir. Daha pahalıdır fakat sonuçları SYBR temelli PZR çalışmasına kıyasla daha güvenilir olmaktadır.



Şekil 9. Taqman probu şeması Kaynak (78) ten alıntılanmıştır

Her iki yöntem aracılığıyla süreç tekrarlanarak amplifikasyonda kararlı aşamaya ulaşılır. Genellikle 40 tekrar sonrası süreç sonlandırılır. Örnekteki ışım miktarı “gerçek zamanlı” olarak saptanmakta ve döngü sayısına göre eğrisi çizilmektedir. Işımanın miktarı PZR ürününün miktarıyla orantılıdır.



Şekil 10. RT-PZR tekrar şeması Kaynak (76)den alınmıştır

RT-PZR dört ana faza ayrılabilir:

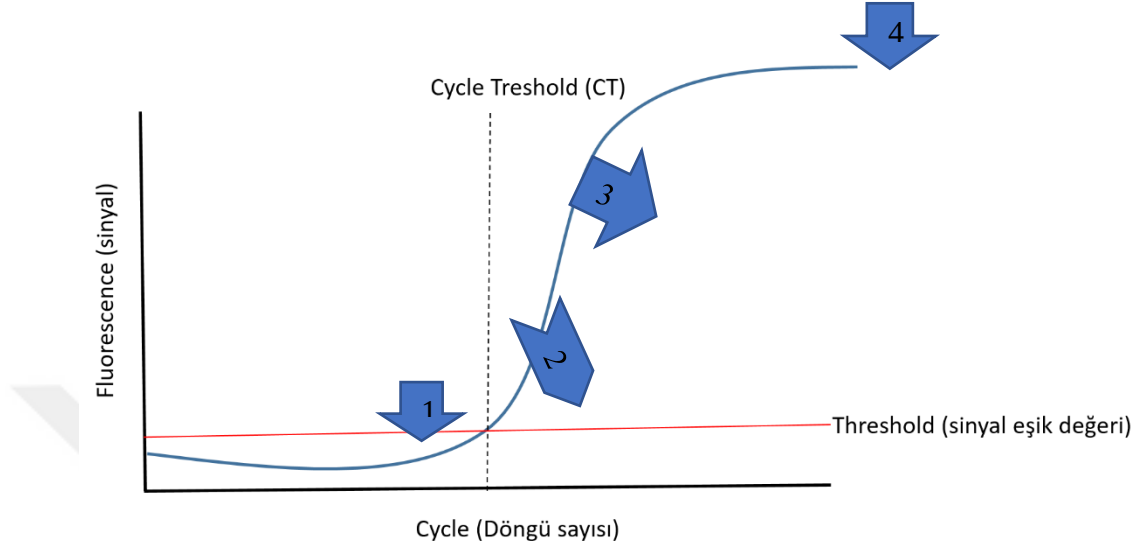
I. Doğrusal zemin fazı (genellikle ilk 10-15 döngü) : Temel floresans hesaplanır. Önemli miktarda arka plan floresansı meydana gelmektedir.

II. Erken üstel (eksponansiyel) faz: Floresans miktarı arka plan seviyelerinden daha yüksek bir eşiğe ulaşmıştır. Her döngüde son ürün miktarı ikiye katlanmaktadır.

III. Üssel faz :İdeal koşullarda optimal olan amplifikasyon seviyesine ulaşmaktadır.

IV. Plato fazı :Reaksiyon bileşenleri sınırlanmaktadır. Floresan yoğunluğu artık veri hesaplanması için kullanışsız olarak değerlendirilmektedir.(63)

Teknik sırasında meydana gelen bu arka plan floresansı sorunu 2 parametre yardımıyla giderilmektedir.(38, 78)



Şekil 11. PZR fazları, eşik çizgisi ve eşik döngüsü değeri

2.8.1.1. Eşik Çizgisi (Threshold Line)

Bir reaksiyonun, arka plan seviyelerinin üzerinde bir floresans yoğunluğuna ulaştığı çizgidir. Yazılım ya da ticari kitler aracılığıyla önceden standart olarak belirlenmiştir. Erken üssel fazın başlangıcında reaksiyon eğrisiyle kesişmektedir. Yaklaşık 10-15 döngüden sonra, arka plan floresans seviyesi sıfır döngü noktasından başlayarak düz bir çizgi olarak görünecektir. Eşik çizgisi, bunun hemen üzerinde ve amplifikasyonunun erken üssel fazına geçmeye başladığı noktada olacaktır.

2.8.1.2 Eşik Döngüsü (ED) Değeri (Cycle Threshold Ct)

Örneğe ait reaksiyon eğrisinin, eşik çizgisiyle kesiştiği minimum döngü sayısıdır. Virüsün saptanabilmesi için gereken minimum döngü sayısıdır. Gerçek

bir sinyali algılamak için kaç döngü gerektiğini ifade etmektedir. Optimal koşullarda döngüdeki 3,3 kat artış, viral yükte 10 kat azalmaya eşdeğerdir. Viral yük ne kadar yüksekse amplifikasyon eğrisi o kadar erken yükselmeye başlayacağı için, ED değeri o kadar düşük olmaktadır. ED değerlerinin kantitatif yorumu, reaksiyon koşulları ve amplifikasyon verimliliği dahil olmak üzere birçok faktöre bağlı olsa da, ortak bir teorik yaklaşım kullanılması yarar sağlayabilmektedir.

Viral yükün direkt sayısal değer olarak tespit edilmesi oldukça zordur, geniş zaman ve ileri teknik işlemler gerektirmektedir. Mevcut ticari kitlerin standardizasyonu yapılmamıştır. Literatürdeki geniş tabanlı çalışmalarda, hastalar viral yükün indirekt göstergesi olan ED değerine göre gruplandırılmış ve 25 değeri yüksek viral yük sınırı olarak kullanılmıştır.

ED değerinin kullanılmasında ve değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen durumlar dikkate alınmalıdır.

- Örnekteki hedef nükleik asit miktarıyla ters orantılıdır ve kopya sayısı ile rölatif ilişkilidir. Direkt miktarı göstermez
- Düşük ED değerleri, örnekte hedef dizinin yüksek miktarlarını göstermektedir.
- Yüksek ED değerleri hedef dizinin düşük miktarda olduğu anlamına gelebileceği gibi PZR kurulumuyla ilgili sorunları da gösterebilmektedir.

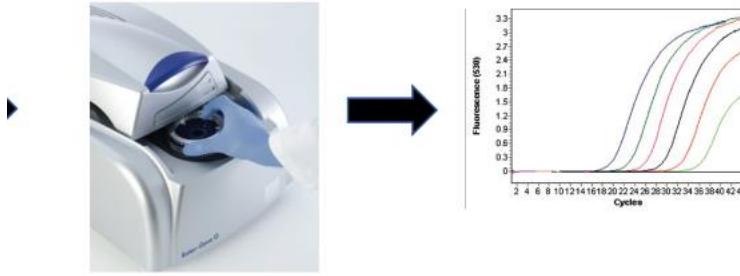
- Gerçek zamanlı PZR, tüm PZR bileşenlerinin bol olduğu reaksiyon sırasında yayılan floresans miktarını kaydeder. Bu nedenle ED değerleri, RT-PZR için kopyalar arasında genellikle tutarlı bulunmaktadır.
- PZR reaksiyonu sona ulaştığında birikmiş olan inhibitörler, inaktive polimerazlar ve sınırlayıcı reaktif maddeler bitiş noktası değerlerinde çok fazla değişkenlik yaratmaktadır. Bu nedenle geleneksel PZR kantitatif olarak kullanılamaz.
- Çoğu test kitinde hedef 35-40 döngüdür ve 40 üzeri negatif kabul edilmektedir.
- Tüm test üreticileri aynı ED eşiklerini kullanmaz. Testin nasıl tasarlandığına ve SARS-CoV-2 genetik materyalinin hangi bölümünü hedeflediğine göre farklılık göstermektedir.
- Test üreticileri bu eşikleri, bilinen pozitif ve negatif örneklerle karşılaştırmaya dayalı olarak belirlemektedir.

2.8.1.3 Kontroller

Test edilecek numuneler dışında RNA ekstraksiyonu, saflaştırılması ve reverz transkripsiyonun doğru şekilde yapıldığını anlayabilmek için internal kontrol kullanımı çok önemlidir. Burada bulaşıcı olmayan bir pozitif kontrol ve nükleik asit içermeyen bir negatif kontrol kullanılır. Örnekler için relatif olarak viral yük tespit edildiğinde, sonuçların değerlendirilmesi entegre bilgisayar programlarında yapılmaktadır.

Gerçek zamanlı polimeraz
zincir reaksiyonu (PCR)

Analiz



Şekil 12. RT-PZR analiz süreci Kaynak(79)dan alıntılanmıştır

2.8.1.4 Numune Süreci

Üst solunum yolu örneklerinde en fazla RT-PZR pozitifliği tespit edilen örnek tipi %60 oranla burun sürüntüleri iken faringeal sürüntülerde bu oran ancak %30 civarı olmaktadır. (80) Virüs, dışkı (yaklaşık %30 vakada), kan (%1 vakada) ve tükürük gibi örneklerde de tespit edilebilmektedir. Vajinal sürüntü, sperm ve süt gibi kaynaklarda ise virüs saptanmamıştır.(80)

DSÖ ayaktan başvurularda nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir. Alınan klinik örnekler 2-8°C’de saklanmalı ve en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır.

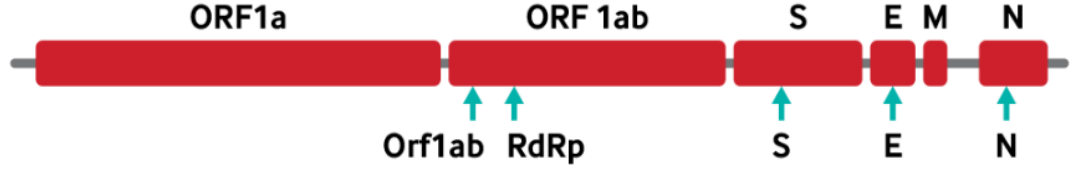
Örnek türü	Materyal	Nakil koşulları	Saklama koşulları
Nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü	Dacron/polyester uçlu eküvyon	2-8 °C	5gün ≤ 2-8°C, >5gün -70°C kuru buz
Bronkoalveolar lavaj	Steril taşıma kabı	2-8 °C	5gün ≤ 2-8°C, >5gün -70°C kuru buz
Endotrakeal aspirat	Steril taşıma kabı	2-8 °C	5gün ≤ 2-8°C, >5gün -70°C kuru buz
Balgam	Steril taşıma kabı	2-8 °C	5gün ≤ 2-8°C, >5gün -70°C kuru buz

Şekil 13. Örnek türleri, nakil ve saklama koşulları Kaynak (81)den alıntılanmıştır.

Örnekler en az sınıf 2 biyogüvenlik kabinleri içinde ve biyogüvenlik düzey 2 şartlarına sahip laboratuvarlarda çalışılmalıdır. Testi çalışacak personelin uygun kişisel koruyucu ekipman(önlük, maske, eldiven, göz koruması vb.) kullanması ve bunların kullanımı konusunda eğitilmiş olması gereklidir.(81)

2.8.1.5 Hedef Genom Bölgeleri

Bu testlerde sıklıkla RNAbagımlıRNAPolimeraz (RdRp), E, N ve S genleri üzerinde hedef gen bölgeleri kullanılmaktadır. Bu bölgelere yönelik testlerin yüksek duyarlılığa sahip olduğu, daha iyi sonuçların E ve RdRp genleri ile alındığı bildirilmektedir.(82) Ülkemizde üretilen ve Sağlık Bakanlığı tarafından ilgili tanı laboratuvarlarına dağıtılan SARS-CoV-2 tanısında kullanılan ilk kit, RdRp genini hedef almaktadır. Duyarlılığı %99.4 özgüllüğü %99 ve tespit eşik değeri 5,6 genom/reaksiyon olarak belirtilmiştir. (15)



Şekil 14. RT-PZR ile SARS-CoV-2 genomunda en yaygın hedeflenen bölgeler
Kaynak (83)dan alıntılanmıştır

2.8.1.6 RT-PZR yalancı negatiflik nedenleri

Klinik şüpheli olgularda 24-48 saat arayla tekrarlı örneklerin alınması, ciddi akciğer bulguları olan hastalarda ise tanı için alt solunum yolu örneklerinin tercih edilmesi gereklidir. Yüksek şüpheli olgularda RT-PZR testinin bir ya da daha fazla negatif çıkması tanıyı dışlama aracı olarak kullanılmamalıdır. Elde edilen negatif sonuçların her zaman Covid-19 tanısını dışlamaya yetmeyeceği gibi pozitif sonuçlar da hastada canlı virüs bulunduğu ya da bulaştırmacı olduğu anlamına gelmeyebilir. Bu hastalarda temas öyküsü, klinik bulgular, tipik radyoloji bulguları gibi değişikliklerin birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

PZR testi aşağıdaki durumlarda yalancı negatif olarak sonuçlanabilir.

- 1) Enfeksiyonun çok erken/geç döneminde örnek alınması
- 2) Yetersiz örnek alınması
- 3) Uygun taşıma ortamına alınmaması
- 4) Laboratuvara ulaştırmada gecikmeler
- 5) Örnekte inhibitör varlığı

- 6) Testin hedeflediği bölgede mutasyon varlığı
- 7) Örneğin işlenmesi ve tekniğindeki hatalar
- 8) Yüksek tespit eşik değeri nedeniyle kullanılan kitin yetersizliği

2.9 Prognoz ve Mortalite

Covid-19 pandemide şu ana kadar bildirilen mortalite sıklığı yaklaşık % 1 dir.(84) Türkiye’de de resmi verilere göre mortalite sıklığının % 0,6 olduğu görülmektedir. (85) Ancak Covid-19 hastalarında mortalite sıklığı klinik şiddet ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Ağır ve kritik hastalarda mortalite sıklığının % 80’e kadar artabildiği gösterilmiştir. (2, 6, 58-60, 64, 86-91).

Covid-19 klinik seyrinde kötü prognoz ve mortalite gelişimine etki eden pek çok faktör tanımlanmıştır. Bunların başında yaş ve erkek cinsiyet gelmektedir. Covid-19 olgularında gerçekleşen ölümlerin yaklaşık %70-80’ni yetmiş yaş ve üzeri hastalarda gelişmektedir. Yaşa bağlı gelişen hücresel immün yanıtlardaki azalma ve tip 2 sitokinlerin aşırı salınımının mortalite artışıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. (7) Komorbid hastalık varlığında Covid-19 prognozu ile ilişkisi tanımlanmıştır. Özellikle diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları, obezite (vücut kitle indeksi >30), kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite, immünyetmezlik (primer veya kazanılmış) solid organ nakli kötü prognoz ve mortalite ile ilişki komorbideteler arasında yer almaktadır. (5, 13, 92-94) Bu risk faktörlerinin yanında viral yük ve mortalite ilişkisi de değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda,

Çalışmaların içerdiği yüksek yanlılık riskleri nedeniyle elde edilen sonuçlar birbiri ile çelişkilidir. Yüksek viral yükün kötü prognoz ve artmış mortaliteyle ilişkili belirten çalışmalar olduğu gibi herhangi bir etkisi olmadığını belirten yayınlamış literatür verilerine ulaşmakta mümkündür. (95-97)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Bu çalışma 25.09.2020-01.01.2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde geriye dönük olarak, tek merkezli ve tanımlayıcı çalışma olarak yürütülmüştür. Çalışmamız Gazi Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulunun 01.03.2020 tarihli toplantısında 05 no.lu kararla onaylanmıştır.

3.2 Çalışma Populasyonu

Çalışmaya aşağıdaki kriterleri karşılayan kesin Covid-19 tanısı olan hastalar dahil edilmiştir.

1.SARS-CoV-2 qRT-PCR testi hastanemizin viroloji laboratuvarında çalışılmış

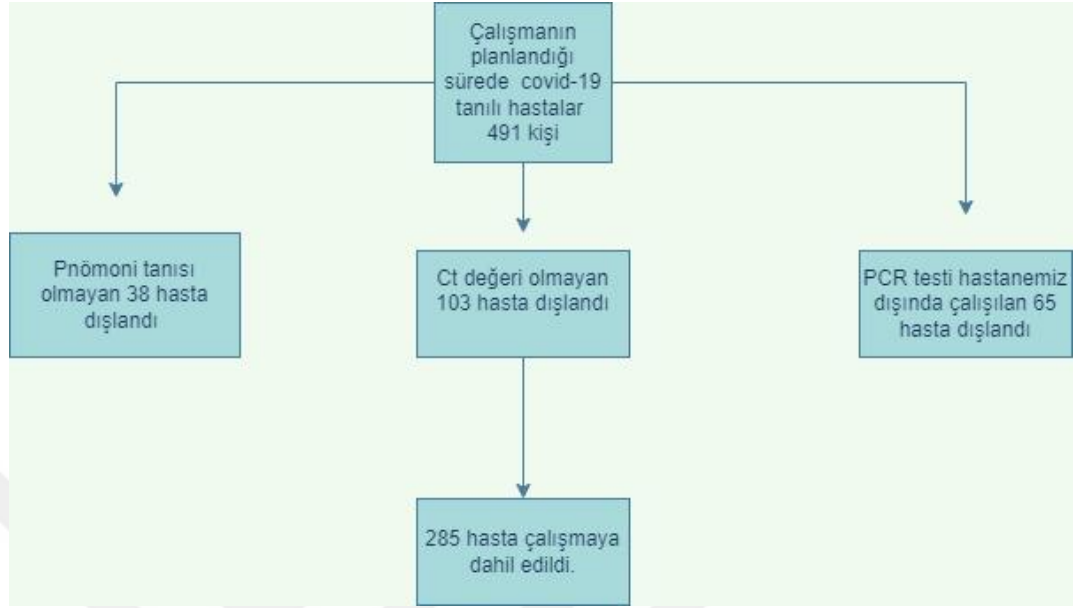
2.18 yaş üzerinde olan

3.En az 1 nazofaringeal sürüntü pcr test sonucu pozitif çıkmış

4.Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırışı yapılan

5.Semptom süresi 7 günden kısa olan

6-COVID-19 aşısı uygulanmamış



Şekil 15. Çalışma akış şeması

3.3 Tanımlar

3.3.1. Genel Tanımlar

- **Eşik Döngüsü değeri (ED):** Virusun saptanabilmesi için gereken minimum döngü değeridir. Reaksiyon eğrisi ile eşik çizgisinin kesiştiği döngü sayısıdır.
- **Eşik Çizgisi:** Reaksiyonun arka plan seviyelerinin üzerinde bir floresans yoğunluğuna ulaştığı noktadır.
- **Mortalite:** RT-PZR test pozitifliği sonrası 28 gün içerisinde gelişen mortalite olarak tanımlanmıştır.
- **Komplikasyon:** Aşağıda belirtilen durumların en az bir tanesinin gelişmesi olarak tanımlanmıştır.

1. PZR pozitifliği sonrası 28 gün içerisinde mortalite gelişimi,

2. Hastane takip süresince invaziv mekanik ventilasyon destek gereksinimi,
3. Hastanedeki takip süresince septik şok gelişimi,
4. Hastanedeki takip süresince nozokomiyal enfeksiyon gelişimi, (hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra gelişen, yatışta inkubasyon döneminde olmayan enfeksiyonlar)
5. PZR pozitifliği sonrası 1 ay içerisinde herhangi bir embolik olay saptanması,
6. PZR pozitifliği sonrası 1 ay içerisinde herhangi majör kanama gelişmesi, (gastrointestinal kanaması, hemorajik serebrovasküler olay)

3.3.2. Covid-19 Klinik Tanımları

T.C Sağlık Bakanlığının 9 Nisan 2020 tarihli Covid-19 Rehberinde, Covid-19 pnömonisi hafif-orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır. (98, 99)

I. Hafif-orta seyirli pnömoni aşağıdaki bulguların bulunması olarak tanımlanmıştır.

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguların olması
- Solunum sayısı < 30/dakika ve oda havasında SpO2 düzeyi > %90 üzerinde olması
- Akciğer grafisinde/tomografisinde pnömoni bulgusunun olması

II. Ağır pnömoni aşağıdaki bulguların bulunması olarak tanımlanmıştır.

-Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguların olması

-Takipne (≥ 30 /dakika) olması

-Oda havasında SpO2 düzeyi $\leq \%90$ altında olması

- Akciğer grafisinde/tomografisinde yaygın pnömoni bulgusu olması

3.4 Çalışma Verilerinin Toplanması

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik medikal kayıtlarının ve medikal dosyaların geriye dönük olarak incelenmesi ile yürütülmüştür. Veriler bir Enfeksiyon Hastalıkları araştırma görevlisi tarafından veri tabanına aktarılmıştır. Elde edilen sonuçlar bir Enfeksiyon Hastalıkları öğretim üyesi ile birlikte kontrol edilmiştir. Hastaların SARS-Cov-2 RT-PZR pozitifliği tespit edildiği tarihteki demografik verileri, başvuru anındaki klinik durumları, eşlik eden hastalıkları, aldıkları medikal tedaviler değerlendirilerek kayıt edilmiştir. Yatış zamanındaki laboratuvar ve radyolojik test sonuçları ile yatış süresinde aldıkları anti-viral ve anti-sitokin tedaviler kayıt edilmiştir. Ayrıca yatış sırasında yoğun bakım desteği gerekliliği ve mortalite gelişim kayıt altına alınmıştır. Tanımlamalarımıza göre veri toplama aşamasında hastaların dosyaları, klinik izlemleri ve konsültasyon notları değerlendirilerek komplikasyon gelişen hastalar tespit edilmiştir. Covid-19 pnömonisi nedeniyle yatışları süresinde radyolojik bulguları, klinik izlemleri değerlendirilerek pulmoner emboli,

serebrovasküler olay ve akut koroner sendrom geçiren hastalar tespit edilmiştir. Nozokomiyal enfeksiyon komplikasyonu için hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden hastaların kültür sonuçları, bu sonuçlarla göre yapılan tedavi değişiklikleri yada takip eden klinisyenin kararı değerlendirilmiştir. Yoğun bakım yada servis yatışı süresince masif gastrointestinal sistem kanaması veya hemorajik serebrovasküler olay geçiren hastalar değerlendirilmiş ve kayıt altına alınmıştır.

3.4.1.RT-PZR test prosedürü

Örnekler 2 ml VNAT solüsyonu içeren transfer tüplerine alınmakta ve koruyucu taşıma kapları içinde laboratuvara gönderilmektedir. Numuneler vortekslendikten sonra tek aşamalı PZR işlemine geçilmektedir. Kullanılmakta olan kit (BioSpeedy® Direct RT-qPCR SARS-CoV-2, Bioeksen R&D Technologies Ltd, İstanbul, Türkiye)(100) RdRP gen bölgesini hedeflemekte ve saptama alt limiti 20 kopya/ml olarak belirtilmektedir. Çalışılan örneklerin viral yüklerini analiz etmek için farklı bir ticari RT-qPCR kiti (genesig® COVID-19 Kit, PRIMER DESIGN, İngiltere) kullanılmaktadır.

Bu kit ORF1ab gen bölgesini hedeflemekte olup saptama alt limiti 0.33 kopya/µl'dir. İkinci kit ile doğrulanan ekstraksiyon protokolü, EZ1 Virus Mini Kit v2.0 kiti (Qiagen, Almanya) ile EZ1 Advanced XL cihazında (Qiagen, Almanya) otomatize olarak çalışılmaktadır. Kit içeriğinde bulunan, konsantrasyonu 2×10^5 kopya/µl olan pozitif kontrol numunesinden her çalışmada seri dilüsyon yapılarak 6 farklı standart hazırlanmaktadır.($2-2 \times 10^5$ kopya/µl).

Üreticinin talimatları doğrultusunda RotorGene Q (Qiagen, Almanya) cihazında kantitatif RT-PZR ile çalışılarak standart bir eğri oluşturulmakta ve örneklerin kantitasyonları bu eğriye göre otomatik olarak hesaplanmaktadır.(44, 101-103)

Elde edilmiş olan bu aralıklara göre hedef numunenin eşik çizgisini kestiği döngü sayısı, eşik döngü değeri olarak belirlenmiştir.

Viral Yük Kategorisi	Eşik Döngüsü Değeri
1	35-40
2	30-35
3	25-30
4	20-25
5	15-20
6	10-15

3.5 İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS-20 paket programı (IBM Corp.,Armonk, N.Y., USA) ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q plots ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ SD, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ile çeyrekler (%25-75) arası aralık olarak sunulmuştur. Çalışmaya katılan hastalar yüksek-düşük viral yük, komplikasyon gelişen-gelişmeyen ve mortalite gelişen-gelişmeyen olarak gruplandırılmış ve etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli analizler ile karşılaştırılmıştır. Yüksek-düşük viral yük için kullanılan 25 sınır değerine, literatürdeki geniş tabanlı benzer çalışmalar baz alınarak ulaşılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square testi veya Fisher's exact testi

kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerden normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile normal dağılım gösterenler ise Student-t test ile karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizler için Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Tek değişkenli analizlerde $p < 0.2$ olan değişkenler oluşturulan lojistik regresyon modellerine dahil edilmişlerdir. Komplikasyon gelişimine etki eden faktörlerin belirlenmesi için oluşturulan modele yaş, cinsiyet, malignite, koroner arter hastalığı, kronik renal yetmezlik, ateş, takipne, yatış FiO₂, WBC, lenfosit, CRP, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, deksametazon, anti-sitokin tedavi ve SARS-CoV-2 viral yük değişkenleri dahil edilmiştir. Lökosit değişkeni WBC ile yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle modele dahil edilmemiştir (Pearson korelasyon katsayısı=0.985). Mortalite gelişime etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla oluşturulan lojistik regresyon modeline yaş, malignite, kronik akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, ateş, takipne, yatış FiO₂, WBC, lenfosit, CRP, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, deksametazon, anti-sitokin tedavi ve viral yük değişkenleri dahil edilmiştir. Oluşturulan modellerin uyumunun değerlendirilmesinde Hosmer–Lemeshow testi kullanılmıştır. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya kriterleri karşılayan 285 hasta dahil edilmiştir.

Hastane başvurusundaki SARS-CoV-2 PZR viral yüklerine göre ED değeri <25 altında olanlar (n=145, 50.9 %) yüksek viral yük, ED $\geq$ 25 üzerinde olan (n=140, 49.1%) düşük viral yük olarak gruplandırılmıştır. Yüksek ve düşük viral yük grubundaki hastalar demografik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri, başvuru anındaki semptomları ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılmıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1. COVID-19 hastalarında yüksek ve düşük viral yükü olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Yüksek viral yük, n=145	Düşük viral yük N=140	P değeri	%95 CI
Yaş, medyan (IQR 25-75)	70 (57-77)	63.5 (50-75)	0.027	1.03 (1.01-1.04)
Cinsiyet, erkek, n (%)	88 (60.7)	76 (54.3)	0.274	1.24 (0.75-2.06)
Komorbid hastalıklar				
Diabetes mellitus	38(26.2)	35(25.0)	0.815	1.46 (0.80-2.65)
Hipertansiyon	72 (49.7)	59(42.1)	0.203	1.46 (0.88-2.43)
Koroner arter hastalığı	38(26.2)	26(18.6)	0.123	1.14 (0.62-2.09)
Kronik akciğer hastalığı	28(19.3)	22(15.7)	0.425	1.60 (0.79-3.24)
Kronik renal yetmezlik	16(11.0)	16(11.4)	0.916	0.75 (0.35-1.62)
Malignite	36(24.8)	30(21.4)	0.496	1.00 (0.55-1.81)
Kollajen doku hastalığı	11(7.6)	7(5.0)	0.367	1.23 (0.42-3.57)
Semptomlar				
Semptom süresi	4(2-7)	4(2-7)	0.749	1.07 (0.95-1.20)
Ateş $\geq$ 38 C	31(21.4)	31(22.1)	0.876	0.81 (0.45-1.47)
Takipne, $\geq$ 30/dk	125(86.2)	103(73.6)	0.008	5.39 (2.90-10.0)
FiO2 (%)	28(24-40)	28(24-40)	0.025	1.09 (1.05-1.13)
Laboratuvar				
White blood cell, mm ³	7180(4800-11300)	6885 (4920-9985)	0.870	1.12 (1.05-1.19)
Leukocyte, mm ³	5510 (3160-9515)	5055 (3420-8615)	0.658	1.14 (1.06-1.22)

Lymphocyte, mm ³	910 (0.52-1.27)	935 (565-1280)	0.939	1.00 (0.99-1.01)
Hemoglobin, g/dL	12.4 (10.6-13.7)	12.2 (9.9-13.7)	0.432	1.01 (0.95-1.07)
Platelet, x 10 ³ /mm ³	203 (146-254)	193 (148-284)	0.741	1.00 (0.99-1.00)
AST,U/L	35(24-49)	33.2(25-54)	0.970	1.00 (0.99-1.00)
ALT,U/L	25(17-45)	26(17-42)	0.980	1.00 (0.99-1.00)
Kreatinin, mg/dL	0.9 (0.69-1.34)	0.84 (0.66-1.25)	0.256	0.97 (0.92-1.02)
Troponin, ng/L	19 (7-47)	14.5 (7-33.5)	0.411	1.00 (0.99-1.00)
D-dimer, µg/mL	1.03 (0.55-2.74)	1.08 (0.59-2.12)	0.909	
Ferritin, ng/mL	322 (157-66)	285 (119-535)	0.388	1.02 (1.00-1.02)
Fibrinogen, mg/dL, mean±SD	517±119	557±198	0.946	1.00 (1.00-1.04)
Kreatinin kinaz,U/L	73(35-146)	78(43-176)	0.301	1.00 (0.99-1.01)
LDH,U/L	326 (227-455)	322 (243-422)	0.978	1.00 (1.00-1.03)
CRP, mg/dL	79 (19-142)	79 (28-155)	0.655	1.00 (1.00-1.00)
Prokalcitonin, ng/mL	0.17 (0.08-0.48)	0.15 (0.08-0.65)	0.930	1.02 (0.92-1.08)
IL-6, pg/ml ¹	47.6 (23.2-105.8)	36.2 (18.1-93.0)	0.232	1.05 (0.99-1.01)
Tedaviler				
Favipiravir	130(89.7)	128 (91.4)	0.609	1.23 (0.554-2.73)
Favipiravir+remdesivir	15 (10.3)	12(8.6)		
Kortikosteroid	131(90.3)	114(81.4)	0.029	0.46 (0.23-0.94)
Anti-sitokin tedaviler	24 (16.6)	16(11.4)	0.213	1.53 (0.77-3.03)
Düşük molekül ağırlıklı heparin	142(97.9)	134(95.7)	0.281	0.47 (0.11-1.92)
Konvelesan plazma	3(2.1)	1(0.7)	0.320	2.93 (0.30-28.5)
¹ 151 hastada değerlendirilmiştir Kısaltmalar: AST , aspartat aminotransferaz; ALT , alanin aminotransferaz; LDH , laktat dehidrogenaz; CRP , C-reaktif protein; IL-6 , interlökin-6				

Yüksek viral yük grubundaki hastalar daha ileri yaşta saptanmıştır. [70 (57-77) & 63,5 (50-75) , $p=0,027$]. Her iki grupta hastaların çoğu erkek cinsiyet olarak bulunmuştur. [%60.7) & %54.3 $p=0.274$] Her iki grupta komorbid hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. [Hipertansiyon (%49.7 & %42.1, $p=0.203$), diyabetes mellitus (%26,2 & %25 $p=0.815$) , koroner arter hastalığı (%26,2 & %18,2 $p=0.123$)] Ortalama semptom süresi her iki grupta medyan 4 gün [(2-7), $p=0.749$] olarak bulunmuştur

Yüksek viral yük grubunda takipne daha sık saptanmıştır.[%86,2) & %73,6) , $p=0,008$].Her iki grup karşılaştırıldığında hastane başvuru anında CRP ($p=0.655$), prokalsitonin ($p=0.930$), ferritin ($p=0.388$), d-dimer ($p=0.909$), beyaz küre sayısı ($p=0.870$), lenfosit sayısı($p=0.939$), LDH($p=0.978$), kreatinin ($p=0.256$), IL-6 ($p=0.232$), troponin-I ($p=0.411$), AST ($p=0.970$), ALT ($p=0.980$) değerleri arasında fark saptanmamıştır.

Her iki grup karşılaştırıldığında uygulanan tedaviler açısından fark saptanmamıştır (Antiviral tedavi (favipravir $p=0.609$, favipravir+remdesivir $p=0.609$), anti-sitokin tedavi (anakinra ve tocilizumab $p=0.213$), konvelesan plazma ($p=0.320$) ve düşük molekül ağırlıklı heparin ($p=0.281$)). Kortikosteroid tedavisinin ise yüksek viral yük grubunda daha sık kullanıldığı saptanmıştır. [131(%90.3) & 114(%81.4) , $p=0,029$].

Her iki grup prognoz açısından karşılaştırılmıştır. (**Tablo. 2**)

Tablo 2. COVID-19 hastalarında yüksek ve düşük viral yükü olan hastaların prognoz açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Yüksek viral yük, n=145	Düşük viral yük N=140	P değeri	%95 CI
Ağır Pnömoni	109(75.2)	85(60.7)	0.009	1.95 (1.18-3.25)
Yoğun bakım destek	76(52.4)	59(42.1)	0.083	0.66 (0.41-1.05)
İnvaziv mekanik ventilasyon	54(37.2)	40(28.6)	0.120	1.48 (0.90-2.44)
Renal yetmezlik (ABY,RRT)	51(35.2)	34(24.3)	0.045	1.69 (1.01-2.83)
Embolik olay	6(4.1)	14(10.0)	0.053	0.38 (0.14-1.04)
Pulmoner tromboemboli	2(1.4)	4(2.9)	0.381	
Akut koroner sendrom	4(2.8)	9(6.4)	0.133	
Serebrovasküler olay	-	2(1.4)	N/A	
Kanama ¹	8(5.5)	4(2.9)	0.259	1.98 (0.58-6.74)
Nozokomiyal enfeksiyon	50(34.5)	36(25.7)	0.107	0.65 (0.39-1.09)
Nozokomiyal enfeksiyon gelişme süresi	11(7-16)	12(7-14)	0.832	0.99 (0.95-1.04)
Fungal enfeksiyon	7(4.9)	10(7.1)	0.418	
Septik şok	47(32.4)	33(23.6)	0.097	1.55 (0.92-2.62)
Hastane yatış günü	14(9-23)	11.5(8-19)	0.08	1.01 (0.98-1.03)
Mortalite (Hastane içi mortalite)	58(40.0)	38(27.1)	0.022	1.78 (1.08-2.94)
¹ Kanama				

Yüksek viral yük grubunda, ağır pnömoni [% 75,2 & % 60,7) ,p=0,009] ve mortalite [% 40) & %27.1), p=0.002] daha sık gelişmiş, hastane yatış günü [14(9-23) &11.5(8-19), p=0.08] daha uzun olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olarak gruplandırılmış ve komplikasyon gelişimini etkileyen faktörlerin saptanması amacıyla karşılaştırılmıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3. COVID-19 Hastalarında komplikasyon gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Komplikasyon gelişen, n=139	Komplikasyon Gelişmeyen, n=146	P değeri	Düzeltilmiş %95 CI	Düzeltilmiş %95 CI
Yaş, medyan (IQR 25-75)	72 (61-79)	59(46-69)	<0.001	1.05 (1.03-1.07)	1.05** (1.03-1.08)
Cinsiyet, Erkek, n(%)	86(61.9)	78(53.4)	0.149	1.41 (0.88-2.26)	1.43* (0.68-3.07)
DM, n(%)	38(27.3)	35(24.0)	0.515	1.19 (0.70-2.03)	-
HT, n(%)	69(49.6)	62(42.5)	0.224	1.33 (0.83-2.13)	-
Kronik akciğer hastalığı, n(%)	25(18)	25(17.1)	0.848	1.06 (0.57-1.95)	-
Malignite, n(%)	47(33.8)	19(13.0)	<0.001	3.41 (1.88-6.20)	5.21** (2.14-12.6)
KAH, n(%)	43(30.9)	21(14.4)	0.001	2.66 (1.48-4.78)	3.23** (1.40-7.43)
Kollajen doku hastalığı, n(%)	9 (6.5)	9 (6.2)	0.914	1.05 (0.40-2.73)	-
Semptom süresi, medyan (IQR 25-75)	4(2-6)	4.2(2-7)	0.279	0.95 (0.85-1.06)	-
Ateş, n(%)	22(15.8)	40(27.4)	0.018	0.49 (0.27-0.83)	1.12* (0.45-2.75)
Takipne, n(%)	122(87.8)	106(72.4)	0.001	2.70 (1.45-5.05)	0.84* (0.33-2.13)
Yatış FiO2	40(28-60)	24 (24-28)	<0.001	1.07 (1.04-1.09)	1.04** (1.02-1.07)
WBC, mm ³	9040 (5960-13450)	5730 (4427-8450)	<0.001	1.19 (1.11-1.26)	1.25** (1.13-1.39)
Lenfosit, mm ^{3 1}	860 (510-1170)	980 (620-1310)	0.030	1.00 (0.99-1.01)	1.00* (0.97-1.03)
D-dimer, µg/mL	1.88 (0.80-3.55)	0.75 (0.49-1.37)	<0.001	1.13 (1.04-1.23)	1.00* (0.97-1.03)
Ferritin, ng/mL	396 (166-1077)	264 (109-477)	0.001	1.00 (1.00-1.01)	1.00* (1.00-1.01)
CRP, mg/dL	107 (60-189)	50 (16-108)	<0.001	1.06 (1.03-1.09)	0.99* (0.99-1.00)
Procalcitonin, ng/mL	0.35 (0.14-1.34)	0.11 (0.07-0.22)	<0.001	1.04 (0.98-1.10)	1.05* (0.99-1.11)
Kortikosteroid	123(92.1)	117(80.1)	0.004	2.88 (1.37-6.03)	1.31* (0.41-4.18)
DMAH	135(97.1)	141(96.6)	0.792	1.19 (0.31-4.55)	-

Anti-sitokin kullanımı	24(17.3)	16(11.0)	0.125	1.69 (0.85-3.34)	3.74** (1.38-10.1)
Yüksek Viral yük (ED<25)	79 (56.8)	66 (45.2)	0.005	1.59 (1.01-2.54)	1.00* (0.48-2.06)
*p>0.05 **p<0.05 ¹ WBC ile yüksek düzey korelasyon göstermesi nedeniyle modele dahil edilmemiştir (Pearson korelasyon katsayısı=0.985) Hosmer –Lemeshow testi, p=0.988 Kısaltmalar:IQR,çeyrekler arası aralık;CRP,C-reaktif protein;DM,diyabetes mellitus;HT,hipertansiyon;KAH,koroner arter hastalığı;DMAH,düşük molekül ağırlıklı heparin;WBC,White blood cell					

Çoklu değişken analizinde komplikasyon gelişimine etki eden faktörler yaş [OR:1,05 (1,03-1,08), p=0.05], malignite varlığı [OR: 5,21 (2,14-12,6), p>0.05] ve koroner arter hastalığı [%43&%21,OR: 3,23(1,40 - 7,43)] olarak bulunmuştur. Viral yük ile komplikasyon gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. (OR 1.00 (0.48-2.06), p>0.05).

Çalışmaya dahil edilen hastalar mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar, mortalite gelişimini etkileyen faktörlerin saptanması amacıyla karşılaştırılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. COVID-19 Hastalarında mortalite gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Ölen n=96	Yaşayan n=189	P değeri	Düzeltilmemiş %95 CI	Düzeltilmiş. %95 CI
Yaş, medyan (IQR 25-75)	74 (65-80)	60 (48-71)	<0.001	1.06 (1.04-1.08)	1.07** (1.03-1.10)
Cinsiyet, Erkek, n(%)	58(60.4)	106(56.1)	0.484	1.19 (0.72-1.97)	-
DM, n(%)	25(26.0)	48(25.4)	0.906	1.03 (0.59-1.81)	-
HT, n(%)	46(47.9)	85(45.0)	0.638	1.12 (0.68-1.84)	-
Kronik akciğer hastalığı, n(%)	22(22.9)	28(14.8)	0.089	1.70 (0.91-3.18)	1.26* (0.48-3.27)
Malignite, n(%)	39(40.6)	27(14.3)	<0.001	4.10 (2.30-7.30)	8.10** (3.34-19.6)
Kronik renal yetmezlik, n(%)	10(10.4)	22(11.6)	0.757	0.88 (0.40-1.94)	-
KAH, n(%)	30(31.3)	34(18.0)	0.011	2.07 (1.17-3.66)	2.66** (1.12-6.32)
Kollajen doku hastalığı, n(%)	5(5.2)	13(6.9)	0.578	0.74 (0.25-2.15)	-
Semptom süresi, medyan (IQR 25-75)	4(2-6.75)	4(2-7)	0.432	0.96 (0.86-1.07)	-
Ateş, n(%)	14(14.6)	48(25.4)	0.037	0.50 (0.26-0.96)	1.61* (0.55-4.67)
Takipne, n(%)	89(92.7)	139(73.5)	<0.001	4.57 (1.98-10.5)	1.68* (0.45-6.25)
Yatış FiO2, medyan (IQR 25-75)	40(28-60)	28(24-32)	<0.001	1.06 (1.04-1.08)	1.05** (1.02-1.08)
WBC, mm ³	10700 (6400-15400)	6040 (4550-8765)	<0.001	1.19 (1.12-1.27)	1.19** (1.09-1.30)
Lenfosit, mm ³ ¹	830 (472-1125)	970 (610-1290)	0.023	1.00 (0.99-1.01)	1.00* (0.97-1.03)
D-dimer, µg/mL	1.94 (0.79-3.67)	0.86 (0.53-1.73)	<0.001	1.10 (1.03-1.18)	1.00* (0.94-1.07)
Ferritin, ng/mL	398 (166-1122)	271 (117-501)	0.004	1.00 (1.00-1.01)	1.00* (1.00-1.01)
CRP, mg/dL	112 (69-197)	65 (17-121)	<0.001	1.05 (1.03-1.08)	0.97* (0.93-1.01)
Procalcitonin, ng/mL	0.36 (0.14-1.30)	0.13 (0.07-0.30)	<0.001	0.99 (0.95-1.02)	0.97* (0.90-1.04)
Kortikosteroid	91(94.8)	154(81.5)	0.002	4.13 (1.56-10.9)	5.81* (0.84-39.8)
DMAH	93(96.9)	183(96.8)	0.982	1.01 (0.24-4.15)	-
Anti-sitokin kullanımı	20(20.8)	20(10.6)	0.019	2.22 (1.13-4.37)	4.98** (1.81-13.7)
Yüksek viral yük	58(60.4)	87(46.0)	0.022	1.78 (1.08-2.94)	1.11* (0.49-2.50)
*p>0.05 **p<0.05 Hosmer –Lemeshow teti, p=0.958 Kısaltmalar:IQR;çeyrekler arası aralık;CRP,C-reaktif protein;DM,diyabetes mellitus;HT,hipertansiyon;KAH,koroner arter hastalığı;DMAH,düşük molekül ağırlıklı heparin;WBC,White blood cell					

Mortalite gelişimini etkileyen faktörler yaş [OR:1.07 (1.03-1.10), $p<0.001$], koroner arter hastalığı [OR:2.66 (1.12-6.32), $p<0.001$] ve malignite [OR:8.10 (3.34-19.6), $p<0.001$] olarak bulunmuştur. Viral yük ile mortalite gelişimi arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. [OR 1.11 (0.49-2.50), $p>0.05$] Anti-sitokin tedavi kullanımı komplikasyon gelişimi [OR:3.74 (1.38-10.1), $p=0.125$] ve mortalite [OR:4.98 (1.81-13.7), $p=0.019$] ile ilişkili olarak bulunmuştur.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda yüksek viral yükü olan hastalarda ağır pnömoni ve mortalite sıklığı daha yüksek olmasına karşın, çoklu regresyon analizlerinde viral yük ile komplikasyon ve mortalite gelişimi arasında bir ilişkisi saptanmamıştır. Mortalite ve komplikasyon gelişimine etki eden bağımsız değişkenler ileri yaş, malignite varlığı, KAH, yatış FiO2 değeri ve yatış lökosit sayısıdır. Anti-sitokin tedavi kullanılan hastalarda komplikasyon ve mortalite riski artmış olmakla birlikte anti-sitokin tedavilerin kritik Covid-19 hastalarında kurtarma tedavisi olarak kullanılması nedeniyle bir nedensellik ilişkisi kurulamamıştır.

Literatür verileri değerlendirildiğinde viral yükü öngörmede ED değerlerinin yaygın olarak kullanıldığı, genellikle 25 ED değerlerinin yüksek ve düşük viral yük sınıflandırılması için sınır değer olarak kullanıldığı saptanmıştır. (53, 54, 104) Bu değer belirlenmesinde hücre kültür pozitiflik çalışmaları önem taşımaktadır. B. Scola ve arkadaşları, ED değeri ≤ 25 iken SARS-CoV-2 için viral kültür pozitifliğini % 70, ED değeri > 35 iken ise %3 olarak saptamıştır.(25) Çalışmamızda da bu veriler dikkate alınarak 25 ED sınır değeri, yüksek ve düşük viral yük hasta gruplarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Ancak farklı çalışmalarda yüksek viral yükün tanımlanmasında 20-25 arasında değişen ED sınır değerleri kullanılmaktadır (104, 105) Bu da viral yük ve prognoz ilişkisinin değerlendirilmesinde çalışmaların karşılaştırılmasını güçleştirmekte ve elde edilen sonuçların genelleştirilmesini kısıtlamaktadır.

Covid-19 pandemisi süresince yürütülen bazı çalışmalar ED eşik değeri ile hastalık şiddeti ve klinik sonuçlar arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda ED değeri ile solunum yetmezliği, entübasyon, yoğun bakım destek gereksinimi ve mortalite gelişimi arasındaki ilişki ele alınmıştır. De la Calle ve arkadaşları, tek merkezli, retrospektif çalışmalarında hastane yatışında nazofarenksten alınan örneklerde SARS-CoV-2 PZR ile saptanan ED değerinin <25 olmasının yatış süresince solunum yetmezliği gelişme riskini yaklaşık 3 kat artırdığını ve bağımsız bir değişken olarak solunum yetmezliğini öngörmeye kullanılabileceğini göstermiştir.(106) Trunfio ve arkadaşları yüksek viral yük için ED sınır değerini 20 olarak belirledikleri retrospektif kesitsel çalışmalarında, nazofarengeal örneklerdeki ED değeri ile tanı anındaki semptomlar, klinik şiddet ve Covid-19 ilişkili mortalite arasında ilişki olabileceğini saptamıştır.(96) Zacharioudakis ve arkadaşları da yaş ve komorbiditelerden bağımsız olarak ED değeri ile klinik şiddet, entübasyon ve mortalite arasında ilişkinin olabileceğini gözlemsel çalışmaları ile göstermiştir. (97) Satlin ve arkadaşları yüksek viral yükün mortalite riskini yaklaşık 2.3 kat artırdığını, takipte viral yükün düşmemesinin % 5.8 daha fazla mortalite gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(107) Souverein ve arkadaşları da ED değerinin <25 olmasının yoğun bakım destek ihtiyacı ve mortalite gelişimi için risk artışına neden olduğunu saptamıştır. (108) Benzer şekilde yürütülen çeşitli gözlemsel çalışmalarda da viral yük ve prognoz arasındaki ilişki gösterilmiştir. (107, 109-114) Bu gözlemsel çalışmaları değerlendiren meta-analiz sonucunda ED değerinin <25 olmasının, ED > 30 üzerinde olan hastalar ile karşılaştırıldığında

şiddetli hastalık riskini 2.3 kat ve mortalite gelişimini ise 2.19 kat artırdığı gösterilmiştir. (115) Ancak meta-analize dahil edilen çalışmaların gözlemsel karakteri, pre-analitik prosedürlerindeki farklılıkların ED değerlerine olası etkisi (toplama, taşıma, örnek miktarı, depolama), PCR metodolojisindeki farklılıklar, yüksek viral yük için kullanılan ED sınır değerlerindeki farklılıklar, karıştırıcı faktörler açısından eşleştirilme yapılmamış olması, hastaneye başvuran hastaların dahil edilmesi nedeniyle ortaya çıkan seçme yanlılığı ve yayın yanlılıkları nedeniyle meta-analiz sonucunda elde edilen sonuçlar yüksek yanlılık riski taşımaktadır. (115) Ayrıca meta-analize dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğunda semptomların başlaması ile nazofaringeal RT-PZR örnekleme arasında geçen süre belirsizdir ve bu nedenle meta-analiz kapsamında değerlendirilememiştir.(115) Bu belirsizlikler nedeniyle özellikle viral yük ilişkili ED değerinin zamansal değişimi göz ardı edilmiştir. Chua ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, semptom başlangıcından itibaren geçen süre ile viral yük arasındaki ters ilişkiyi göstermiştir. (116) Bu durum çalışma sonuçlarındaki yanlılık riskini daha da artırmaktadır. Ayrıca çalışmalarda ED değerindeki değişimi etkileyebilecek SARS-CoV-2 varyantlarının olası etkisi de değerlendirilmemiştir. Yukarıda tanımlanan kısıtlılıklar ve yüksek yanlılık riski benzer hipotez ile yürütülen çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesine yol açmaktadır.

Çalışmamızda ED değeri < 25 olan hastalarda ağır pnömoni ve mortalite sıklığının ED değeri ≥ 25 olan hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak yapılan çok değişkenli analizler ile mortalite gelişiminin yaş, komorbid

hastalıklar gibi mortaliteye etki eden risk faktörleri ile ilişkili olduğu, ED değerinin mortalite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç viral yükü daha yüksek olan ve mortalite gelişen hastaların daha yaşlı ve daha fazla komorbid hastalıklara sahip olması ile ilişkilidir. Daha önce yapılan çalışmalarda da yaşlı ve komorbid hastalıkları olan hastalarda viral yükün daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (100-103) Bu nedenle viral yük ve prognoz ilişkisini ele alan çalışmalarının değerlendirilmesinde Covid-19 prognozu ile ilişkili yaş, cinsiyet ve komorbidite gibi karıştırıcı faktörlerin değerlendirilmesi ve ekarte edilmesi gereklidir. 34 gözlemsel çalışmanın irdelendiği sistematik derlemede de yaş ve viral yük arasındaki ilişki gösterilmiş, buna karşın Covid-19 klinik şiddeti ve viral yük arasındaki ilişki konusunda karşıt sonuçlara ulaşılan çalışmalar nedeniyle karar verilememiştir. (117) Rahul Dnyaneshwar Pawar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada nazofarengeal viral yük ve hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanmamış, entübe olmayan yoğun bakım hastalarında entübe olanlara göre viral yük daha yüksek saptanmıştır.(118) Abdulrahman A ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da hastalar yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve semptomlar açısından eşleştirilmiş; oksijen desteği alan ve almayan hastaların ED değerleri karşılaştırılmış ve farklılık saptanmamıştır.(95)

Çalışmamızda ED değeri ve Covid-19 ilişkili olabilecek erken dönem (<30 gün) komplikasyonlar (emboli, majör kanama, sekonder nozokomiyal enfeksiyon, sepsis) arasındaki ilişki, mortalite ve invaziv mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ile birlikte birleşik bir sonlanım olarak ele alınmıştır ve viral yük ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

Covid-19 ilişkili komplikasyonlar ve viral yük ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı ise sınırlıdır. Paranjipe ve arkadaşları viral yük ile akut böbrek yetmezliği arasında ilişki olabileceğini göstermiştir.(119) Trunfio ve arkadaşları viral yükün yüksek (ED < 20) olduğu hastalarda, Covid-19 enfeksiyonundan 6 ay sonra post-Covid semptom ve bulgularının (kronik öksürük, dispne ve organ yetmezliği) düşük viral yükü olan hastalara göre yüksek olduğunu saptamışlardır(96) Chehab ve arkadaşları ED değeri ≤ 36 ve > 36 olan hastalar arasında myokardiyal hasar gelişimi arasında fark saptamamıştır. (120)

Viral yük ve Covid-19 prognoz ilişkisini değerlendiren çalışmalarda, SARS-CoV-2 varyantların viral yük ve viral yayılım sürelerine etkisi göz ardı edilmemelidir. Sean Wei Xiang Ong ve arkadaşları vahşi virüs, alfa,beta ve delta varyantlarında, nazofarengeal örneklerde ED değeri ile viral yük, viral yükün zamansal değişimi ve Covid-19 klinik şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Diğer varyantları ile kıyaslandığında delta varyantının daha uzun süreli ve yüksek viral yük (yaklaşık 18 gün) ve daha ağır hastalık ile ilişki olduğunu göstermiştir.(121) Farklı varyantlarla enfekte hastaların veya farklı varyantların egemen olduğu dönemde yürütülen çalışmaların karşılaştırılmasında farklı SARS-CoV-2 viral kinetiklerinin göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle bu çalışmalarda semptom süresi ile PZR örnekleme arasında geçen sürenin belirsiz olması, virüs kinetiklerindeki zamansal değişim üzerine SARS-CoV-2 varyantlarının olası etkisini daha da önemli hale getirmektedir. Bunun yanı sıra, Covid-19 aşılmasının viral kinetik üzerine etkisi bazı çalışmalarla değerlendirilmiştir. Aşısız bireyler ile karşılaştırıldığında aşı

bireylerdeki SARS-CoV-2 viral yük düşüşünün daha hızlı olduğu gösterilmiştir. (122, 123) Çalışmamız alfa varyantının Türkiye’de hakim olduğu, toplum aşılmasının başlamadığı bir dönemde yürütülmüş ve viral kinetikteki zamansal değişim etkisinin sınırlandırılması amacıyla semptom süresi 1 haftadan uzun olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak çalışmaya dahil edilen hastaların hangi SARS-CoV-2 varyantı ile enfekte olduğunun tespit edilmemiş olması, semptom süresinin sübjektif değerlendirmeye dayanması ve Covid-19 aşısı maruziyetinin bilinmemesi nedeniyle viral kinetik değişimlerini etkileyebilecek faktörler tam olarak ekarte edilememiştir.

Çalışmamızın pek çok kısıtlılığı mevcuttur. Tek merkezde, retrospektif çalışma olarak yürütülmesi küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle tip 2 hata olasılığını artırmaktadır. Bu durum Covid-19 prognozu ve viral yük ilişkisinin gösterilememesine yol açmış olabilir. Çalışma popülasyonu hastaneye yatırılan pnömoni tanılı hastalarla sınırlandırılarak homojenize edilmeye çalışılsa da semptom/hastalık süresi gibi viral kinetiği etkileyebilecek pek çok faktörlerin etkisi tam olarak dışlanamamıştır. Sadece nazofaringeal-orofaringeal örneklerden ve bir kez çalışılan RT-PZR sonuçlarıyla viral kinetikleri öngörmek ve olası etkilerini tanımlamak yetersizdir. Çalışmamızda viral yükün kesin sayısal veriler yerine bir aralık dahilinde değerlendirilmesi çalışmamızın diğer bir önemli kısıtlılığıdır. Çalışmamızda prognoz ve komplikasyon gelişimini etkileyebilecek faktörlerden sadece verilerine ulaşılabilenlerin değerlendirmeye alınmış, mortalite gelişimi ile ilişkisi gösterilen yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıklar gibi karıştırıcı faktörler açısından küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle eşleştirme

yapılmamıştır. Bu durum viral yük ve komplikasyon-mortalite arasındaki ilişkin saptanmasını engellemiş olabilir. Çalışmamızda SARS-CoV-2 varyantlarının belirlenememiş olması nedeniyle varyantların viral yük kinetiğine olası etkilerini tam olarak ekarte edilememiştir.



6. SONUÇ

1. Çalışmamızda SARS-CoV-2 RT-PZR viral yükü ile komplikasyon ve mortalite gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

2. Komplikasyon gelişimine etki eden risk faktörleri ileri yaş, malignite, koroner arter hastalığı olarak saptanmıştır.

3. Mortalite gelişimine etki eden risk faktörleri ileri yaş, malignite ve koroner arter hastalığı olarak saptanmıştır.

4. Anti-sitokin tedavi kullanılan hastalarda komplikasyon ve mortalite riski artmış olmakla birlikte bu tedavilerin kritik Covid-19 hastalarında kurtarma tedavisi olarak kullanılmasından dolayı bir nedensellik ilişkisi kurulamamıştır.

7.KAYNAKÇA

1. Ozdemir O. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): diagnosis and management. Erciyes Medical Journal. 2020;42(3):242-8.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020;323(13):1239-42.
3. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation report-3 23 January 2020
4. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization Aohcwilcs. WHO COVID-19 Dashboard 2022 [Available from: <https://covid19.who.int/>].
5. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):e102.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-81.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054-62.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497-506.

9. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
10. Tekin S DN. [COVID-19: Risk factors increasing disease and scoring]. *Klimik Derg* 2021;34((3)):150-5.
11. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-9.
12. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640.
13. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021;11(10):e052777.
14. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.
15. Fakültesi AÜT. COVID-19 2020.
16. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-6.
17. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med*. 2020;40(5):351-60.

18. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131-e4.
19. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-4.
20. CDC. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. Updated on March 19, 2020). 2020.
21. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-e12.
22. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet infectious diseases.* 2020;20(6):656-7.
23. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj.* 2020;369:m1443.
24. Jacot D, Greub G, Jaton K, Opota O. Viral load of SARS-CoV-2 across patients and compared to other respiratory viruses. *Microbes Infect.* 2020;22(10):617-21.
25. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1059-61.
26. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-88.

27. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
28. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(4):119-24.
29. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology.* 2021;19(3):155-70.
30. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359-86.
31. Abdülmecit . SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü. *YIU Sağlık Bil Derg* 2020. 2020;1:8-11.
32. Enstitüsü İSB. Yeni Koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi.* 2020.
33. Ra SH, Lim JS, Kim GU, Kim MJ, Jung J, Kim SH. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax.* 2021;76(1):61-3.
34. Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *arXiv preprint arXiv:200309320.* 2020.
35. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
36. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2).

37. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020;22(2):69-71.
38. Taylor S, Wakem M, Dijkman G, Alsarraj M, Nguyen M. A practical approach to RT-qPCR-Publishing data that conform to the MIQE guidelines. *Methods.* 2010;50(4):S1-5.
39. Lyngse F. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. 2021.
40. Callaway E, Ledford H. How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature.* 2021;600(7888):197-9.
41. de Souza AS, de Freitas Amorim VM, Guardia GDA, dos Santos FF, Ulrich H, Galante PAF, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Variants of Concern: A Perspective for Emerging More Transmissible and Vaccine-Resistant Strains. *Viruses.* 2022;14(4):827.
42. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *Journal of Travel Medicine.* 2021;28(7).
43. Liu Y, Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta. *J Travel Med.* 2022;29(3).
44. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, Rabold EM, Buono S, Dietrich EA, et al. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e761-e7.
45. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9.

46. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment - a systematic review. Clin Infect Dis. 2020.
47. Sarkar B, Sinha RN, Sarkar K. Initial Viral Load of a COVID-19-Infected Case Indicated by its Cycle Threshold Value of Polymerase Chain Reaction Could be used as a Predictor of its Transmissibility - An Experience from Gujarat, India. Indian J Community Med. 2020;45(3):278-82.
48. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(6):659-68.
49. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9.
50. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. Journal of Infection. 2020;81(3):357-71.
51. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Eurosurveillance. 2020;25(32):2001483.
52. Benefield A, Skrip L, Clement A, Althouse R, Chang S, Althouse B. SARS-CoV-2 viral load peaks prior to symptom onset: a systematic review and individual-pooled analysis of coronavirus viral load from 66 studies2020.
53. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). Nature Communications. 2021;12(1):267.

54. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663-6.
55. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
56. Wong NA, Saier MH, Jr. The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3).
57. WHO. COVID-19 Information for Specific Groups of People. 2020.
58. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020:2020.02.06.20020974.
59. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020;14(2):126-35.
60. Stokes EK. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report CDC*. 2020.
61. WHO. Clinical management of COVID-19.. 2020.
62. WHO. COVID-19 Case definition. . 2020.
63. Bustin SA. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *J Mol Endocrinol*. 2000;25(2):169-93.
64. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With

Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-43.

65. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med. 2020;8(12):1233-44.
66. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020;382(18):1708-20.
67. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020;395(10223):507-13.
68. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology. 2020;296(2):E72-e8.
69. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. 2020.
70. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. J Thorac Imaging. 2020;35(4):219-27.
71. Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. Frontiers in Microbiology. 2017;8(108).

72. Wu SY, Yau HS, Yu MY, Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. The diagnostic methods in the COVID-19 pandemic, today and in the future. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(9):985-93.
73. Hadidi A, Levy L, Podleckis E. Polymerase Chain Reaction Technology in Plant Pathology. 2017. p. 167-87.
74. Yılmaz S DZ. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR) VE BİTKİ BİYOTEKNOLOJİSİNDE YAYGIN UYGULAMALARI. *J DERİM* 2016; Yıl 2003, (Sayı 1,):31 - 42,.
75. Watson JD, M. Gilman, J. Witkowski and M. Zoller. . The polymerase chain reaction In: *Recombinant DNA. Second Edition.* ed1992. p. . 79-98.
76. Training E-E. Functional genomics II Real time PCR course. 2020.
77. genetik mbv. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Nedir Ve Nasıl Yapılır? 2018.
78. BULLETIN B-RL. Real-time PCR for Applications Guide 2006.
79. Pınar T. COVID-19 PCR Testleri İşleyiş Şeması. 2020.
80. Jeong HW, Kim SM, Kim HS, Kim YI, Kim JH, Cho JY, et al. Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1520-4.
81. KLİMUD. COVID-19 Laboratuvar Biyogüvenliği Hakkında Önemli Noktalar. 2020.
82. Li D, Zhang J, Li J. Primer design for quantitative real-time PCR for the emerging Coronavirus SARS-CoV-2. *Theranostics.* 2020;10(16):7150-62.
83. England PH. Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR. 2020.
84. WHO. WHO director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19. 2020.
85. BAKANLIĞI S. TÜRKİYE HAFTALIK COVID-19 TABLOSU

19 - 25 Eylül 2022. 2022.

86. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
87. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10.
88. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700.
89. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
90. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
91. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(10):1345-55.
92. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clinical Obesity*. 2020;10(6):e12403.
93. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416-24.

94. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;92:214-7.
95. Abdulrahman A, Mallah SI, Alqahtani M. COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):688.
96. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F, et al. Diagnostic SARS-CoV-2 Cycle Threshold Value Predicts Disease Severity, Survival, and Six-Month Sequelae in COVID-19 Symptomatic Patients. *Viruses*. 2021;13(2):281.
97. Zacharioudakis I. Association of SARS-CoV-2 genomic load with outcomes in patients with COVID-19. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021.
98. SAĞLIK B. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi.
<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>. 2020.
99. SAĞLIK B. COVID-19. Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi. 2020.
100. Teknolojileri BA-G, inventorBioSpeedy COVID-19 Tanı Kiti.
101. Bozdayı G. SARS-CoV-2 Kalitatif 'Real Time PCR' ile Elde Edilen Ct (Cycle threshold) Değerlerinin Kantitatif 'Real Time PCR' Sonuçları ile Karşılaştırılması. TMC 2020 Çevrim İçi Mikrobiyoloji Sempozyumu Tam Metin Bildiri Kitabı. 2020:120-1.
102. Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e44.

103. Muller PY, Janovjak H, Miserez AR, Dobbie Z. Processing of gene expression data generated by quantitative real-time RT-PCR. *Biotechniques*. 2002;32(6):1372-4, 6, 8-9.
104. Rico-Caballero V, Fernández M, Hurtado JC, Marcos MA, Cardozo C, Albiach L, et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load and duration of symptoms before hospital admission on the mortality of hospitalized COVID-19 patients. *Infection*. 2022.
105. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*. 2020.
106. de la Calle C, Lalueza A, Mancheño-Losa M, Maestro-de la Calle G, Lora-Tamayo J, Arrieta E, et al. Impact of viral load at admission on the development of respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(6):1209-16.
107. Satlin MJ, Zucker J, Baer BR, Rajan M, Hupert N, Schang LM, et al. Changes in SARS-CoV-2 viral load and mortality during the initial wave of the pandemic in New York City. *PLoS One*. 2021;16(11):e0257979.
108. Souverein D, van Stralen K, van Lelyveld S, van Gemeren C, Haverkort M, Snijders D, et al. Initial Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load Is Associated With Disease Severity: A Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(7).
109. Bostom A, Eaton CB, Kenyon T. Covid-19 positive test cycle threshold trends predict covid-19 mortality in Rhode Island. *medRxiv*. 2021.
110. Choudhuri J, Carter J, Nelson R, Skalina K, Osterbur-Badhey M, Johnston A, et al. SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality. *PloS one*. 2020;15(12):e0244777.
111. Miller EH, Zucker J, Castor D, Annavajhala MK, Sepulveda JL, Green DA, et al., editors. Pretest Symptom Duration and Cycle Threshold Values for

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Predict Coronavirus Disease 2019 Mortality. *Open Forum Infectious Diseases*; 2021: Oxford University Press US.

112. Faíco-Filho KS, Passarelli VC, Bellei N. Is Higher Viral Load in SARS-CoV-2 Associated with Death? *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(5):2019-21.
113. Machado A, Salvador P, Oliveira P, Teixeira T, Figueiredo C, Nunes S, et al. The impact of SARS-CoV-2 viral load on the mortality of hospitalized patients: a retrospective analysis. *Cureus*. 2021;13(7).
114. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(9):e70.
115. Shah VP, Farah WH, Hill JC, Hassett LC, Binnicker MJ, Yao JD, et al. Association Between SARS-CoV-2 Cycle Threshold Values and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(9):ofab453.
116. Chua GT, Wong JSC, To KKW, Lam ICS, Yau FYS, Chan WH, et al. Saliva viral load better correlates with clinical and immunological profiles in children with coronavirus disease 2019. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):235-41.
117. Dadras O, Afsahi AM, Pashaei Z, Mojdeganlou H, Karimi A, Habibi P, et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(3):e580.
118. Pawar RD, Balaji L, Mehta S, Cole A, Liu X, Peradze N, et al. Viral load and disease severity in COVID-19. *Internal and Emergency Medicine*. 2022;17(2):359-67.
119. Paranjpe I, Chaudhary K, Johnson KW, Jaladanki SK, Zhao S, De Freitas JK, et al. Association of SARS-CoV-2 viral load at admission with in-

hospital acute kidney injury: A retrospective cohort study. PLOS ONE. 2021;16(2):e0247366.

120. Chehab O, El Zein S, Kanj A, Moghrabi A, Sebastian J, Halboni A, et al. SARS-CoV-2 Viral Load and Myocardial Injury: Independent and Incremental Predictors of Adverse Outcome. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021;5(5):891-7.
121. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh M, et al. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). Clin Infect Dis. 2022;75(1):e1128-e36.
122. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Viral Dynamics of SARS-CoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. N Engl J Med. 2021;385(26):2489-91.
123. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. The Lancet Infectious Diseases. 2022;22(2):183-95.

8.ÖZET

Çalışmamızda SARS-CoV-2 RT-PZR eşik döngüsü değeri (viral yükü) ile Covid-19 ilişkili komplikasyon gelişimi ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif yürütülmüştür. 25 Eylül 2020-1 Ocak 2021 tarihlerinde yatarak izlenen SARS-CoV-2 PZR pozitif hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. SARS-Co-2 PCR eşik döngüsü değeri viral yükün indirek göstergesi olarak kullanılmış ve $ED < 25$ olanlar yüksek, ≥ 25 olanlar düşük viral yük olarak gruplandırılmıştır. Her iki grup demografik özellikler, komorbiditeler, klinik bulgular ve klinik sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar komplikasyon ve mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak gruplandırılmıştır. Tek ve çok değişkenli analizler ile etki eden risk faktörlerinin saptanması amacıyla karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizler için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Yüksek viral yük grubunda, diğer grupla karşılaştırıldığında yaşın ileri, yatış FİO₂ değerinin düşük, takipnenin daha fazla olduğu saptandı. ($p < 0.05$). Yüksek viral yükün ağır pnömoni [107(75,2%) & 85(60,7%) , $p = 0,009$] ve uzun hastane yatış süresi [14(9-23) & 11.5(8-19), $p = 0.08$] ile ilişkili olduğu tespit edildi. Çok değişkenli analiz sonucunda komplikasyon gelişimine etki eden faktörler sırasıyla yaş (OR:1,05 (1,03-1,08), malignite varlığı (OR: 5,21 (2,14-12,6), KAH (OR:3,23(1,40-7,43) ve KBY (OR:4.55(1.50-13.7) olarak saptandı.

Mortalite gelişimine etki eden bağımsız risk faktörleri ise yaş (OR:1.07 (1.03-1.10) KAH (OR:2.66 (1.12-6.32), malignite [OR:8.10 (3.34-19.6) olarak saptandı. Çok değişkenli analiz sonucunda viral yük ile komplikasyon ve mortalite gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda SARS-CoV-2 viral yükü ile Covid-19 ilişkili komplikasyon ve mortalite arasında ilişkisi saptanmamıştır. Komplikasyon ve mortalite gelişiminin viral yükten ziyade Covid-19 prognozu için daha önceden tanımlanmış ileri yaş ve komorbiditelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2 Viral yük, Mortalite, Komplikasyon

9.ABSTRACT

In our study, the relationship between SARS-CoV-2 RT-PCR cycle threshold value (viral load) and Covid-19 related complications and mortality was evaluated.

Our study was single-centered and retrospective. SARS-CoV-2 PCR positive patients hospitalized between September 25, 2020 and January 1, 2021 were included in the study. The SARS-Co-2 PCR cycle threshold value was used as an indirect indicator of viral load, and those with $ED < 25$ were grouped as high and ≥ 25 as low viral load. Both groups were compared in terms of demographic characteristics, comorbidities, clinical findings and outcomes. Patients were grouped as those with or without complications and mortality. They were compared with univariate and multivariate analyses to determine the risk factors. Logistic regression analysis was used for multivariate analyses. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

When compared to the other in the high viral load group, age was determined to be advanced, hospitalization FiO₂ value was lower, and tachypnea was more common. ($p < 0.05$). High viral load was found to be associated with severe pneumonia [107(75.2%) & 85(60.7%) , $p = 0.009$] and long hospital stay [14(9-23) & 11.5(8-19), $p = 0.08$] .

As a result of multivariate analysis, factors affecting the development of complications were found to be age (OR: 1.05 (1.03-1.08), malignancy (OR: 5.21 (2.14-12.6)), CAD (OR: 3.23 (1.40-7.43) and CRF (OR: 4.55 (1.50-13.7)) while

factors for mortality were age (OR:1.07 (1.03-1.10), CAD (OR:2.66 (1.12-6.32)) and malignancy [OR:8.10 (3.34-19.6)].As a result of multivariate analysis, no correlation was found between viral load and the development of complications and mortality.

In our study, no relationship was found between SARS-CoV-2 viral load and Covid-19 related complications and mortality. It has been shown that the development of complications and mortality is associated with previously defined advanced age and comorbidities for Covid-19 prognosis rather than viral load.

Keywords: SARS-CoV-2 Viral load, Mortality, Complication,

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Deniz Gazioğlu Koyunoğlu

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi:

Eğitim ve Mesleki Deneyim:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı / Ankara 2017-2022

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Cerrahi Kliniği / 2011-2016

Aksaray Ortaköy Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği / 2009-2011

SSK Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı /Ankara
2003-2008

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara 1996-2002

Atatürk Anadolu Lisesi / Ankara 1992-1995

Kırıkkale Anadolu Lisesi / Kırıkkale 1988-1992

Yabancı Dili: İngilizce, Almanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

1. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)
2. Türk Cerrahi Derneği (TCD)

Yayınlar:

1. SARS CoV-2 RT-PCR Viral Yükün COVID-19 ilişkili Komplikasyon ve Mortalite Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi, Gazioğlu D, Özger S, XXII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Klimik 2022), Antalya, Türkiye

2. Effect of Tocilizumab Therapy on Patient Outcome in Severe COVID-19 Pneumonia, Yildiz M, Sultanova F, Ozger HS, Buyukkoruk M, Erbay K, Gaygısız U, Tufan A, Gulbahar O, Ozcan FZ, Kuscu NE, Gazioğlu D, Cifci B, Sen F, Senol E, Hızel K, Tunccan OG, Yildiz PA, Yildiz Y, Dizbay M, Infectious Disease & Clinical Microbiology, August 2021
3. HIV Pozitif Hastalarda CD4/HIV RNA Düzeyindeki Dalgalanmaların Olası Nedenleri, İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı,2018,Ankara,Türkiye ,Tekin Z,Demirbaş Z,Gazioğlu D,Hızel K.

11. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON								
	FAKS								
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SARS-COV-2 Gerçek zamanlı Polimeraz Reaksiyonu (RT-PCR) eşik döngüsü (Cycle Threshold) değerinin COVID-19 hastalığının prognoz ve komplikasyonlarıyla ilişkisi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÖN VANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Kenan HİZEL							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.02.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐							
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	204							
	Toplantı tarihi:	01.03.2021							
	SARS-COV-2 Gerçek zamanlı Polimeraz Reaksiyonu (RT-PCR) eşik döngüsü (Cycle Threshold) değerinin COVID-19 hastalığının prognoz ve komplikasyonlarıyla ilişkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyisi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. D. Berrin GÜNEYDİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kuruluş	Cinsiyet	Araştırmaya					
Prof. Dr. D. Berrin GÜNEYDİN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı								
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı								
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı								
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı								

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALA ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı
Ipek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci